

⑩ 日本国特許庁 (JP)
 ⑪ 特許出願公表
 ⑫ 公表特許公報 (A)

平2-500372

⑬ 公表 平成2年(1990)2月8日

⑭ Int. Cl.³
 C 07 H 19/067
 A 61 K 31/70

識別記号
 AAB
 AAR

庁内整理番号
 7417-4C
 ※

審査請求有
 予備審査請求 未請求
 部門(区分) 3 (2)

(全 27 頁)

⑮ 発明の名称 アシル化ウリジンおよびシチジンならびにその使用

⑯ 特 願 昭63-509176
 ⑰ 出 願 昭63(1988)10月27日

⑯ 説明文提出日 平1(1989)6月28日
 ⑰ 国際出願 PCT/US88/03823

⑰ 国際公開番号 WO89/03837

⑰ 国際公開日 平1(1989)5月5日

⑮ 优先権主張 ⑯ 1987年10月28日 ⑰ 米国(US) ⑯ 115,929

⑮ 発明者 フォン ポーステル, レイド
 ウオレン

アメリカ合衆国20895 メリーランド州, ケンシントン, ユニバ
 シティ ブールバード ウニスト 3115

⑮ 出願人 ブローニューロン, インコーポ
 レーテッド

アメリカ合衆国20852 メリーランド州, ロツクビル, イースト
 ジエフアーソン ストリート 1530

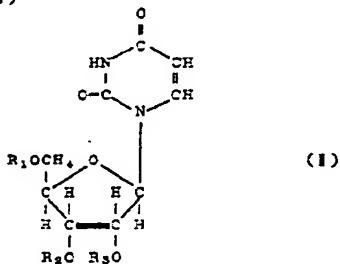
⑮ 代理人 弁理士 浅村皓 外2名

⑮ 指定国 A T(広域特許), A U, B E(広域特許), B R, C H(広域特許), D E(広域特許), D K, F I, F R(広域特
 许), G B(広域特許), I T(広域特許), J P, K R, L U(広域特許), N L(広域特許), N O, S E(広域特許),
 S U, U S

最終頁に続く

添書(内容に変更なし)
 請求の範囲

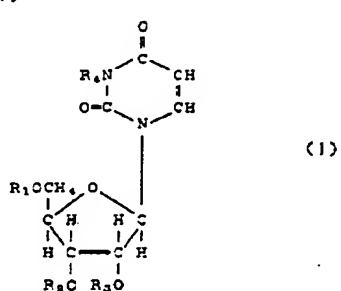
1. 式 (I)



(式中、R₁、R₂およびR₃は同種または異種であつて、それぞれ水素または、(a)炭素原子5～22個を有する直鎖脂防酸、(b)グリシンならびにL型のアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、チロシン、プロリジン、ヒドロキシプロリジン、セリン、スレオニン、システイン、システィン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、リジン、ヒスチジン、カルニチン、およびオルニチンからなる群に上記に記載するアミノ酸、(c)炭素原子3～22個を有するジカルボン酸、もしくは(1)グリコール酸、ビルビン酸、乳酸、エノールビルビン酸、リボ酸、パントテン酸、アセト酢酸、 α -アミノ安息香酸、オロト酸、およびクレアテンからなる群の1種または2種以上から選択されるカルボン酸のアシル基である。ただし、上記置換基R₁、R₂およびR₃

の少なくとも1つは水素ではなく、また上記置換基R₁、R₂およびR₃のいずれかが水素であり、残りの置換基が直鎖脂防酸のアシル基である場合にはその直鎖脂防酸は炭素原子3～22個を有する)を有するウリジンのアシル誘導体、またはその医薬的に許容される塩

2. 式 (I)



(式中、R₁、R₂およびR₃は同種または異種であつて、それぞれ水素または代謝物のアシル基であり、R₄は代謝物のアシル基である)を有するウリジンのアシル誘導体、またはその医薬的に許容される塩

3. 代謝物は、炭素原子2～22個を有する脂防酸、グリコール酸、ビルビン酸、乳酸、エノールビルビン酸、アミノ酸、リボ酸、パントテン酸、 α -ハク酸、フマル酸、アジビン酸、アセト酢酸、 α -アミノ安息

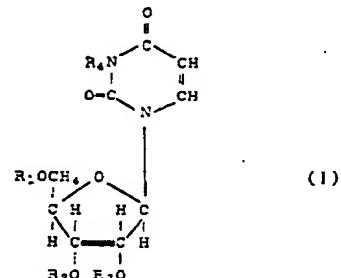
特表平2-500372(2)

次の範囲第7項に記載の組成物の単位用量剤型

9. 被体、懸濁液、溶液、複合膜、放射用溶液または坐剤の剤型とした請求の範囲第5項または第7項に記載の組成物

10. 請求の範囲第1項または第2項に記載のクリジンのアシル誘導体の有効量を動物に投与する工程からなる外因性クリジンを動物組織に送達させる方法

11. 式(I)



(式中、R₁、R₂、R₃およびR₄は同様または異種であつて、それぞれ水素または代謝物のアシル基である。ただし、上記R置換基の少なくとも1つは水素ではない)を有するクリジンのアシル誘導体、またはその医薬的に許容される量の有効量を動物に投与する工程からなる外因性クリジンを動物組織に送達させる方法

番号、メチヒドロキシ酸、オロト酸、かぶクレアテンからなる群の1種または2種以上から選ばれるカルボン酸のアシル基である請求の範囲第2項に記載のクリジンのアシル誘導体

4. アミノ酸は、グリシンならびにL型のアラニン、ペルニン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、チロシン、シス泰イン、シスチン、メチオニン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、リジン、ヒスチジン、オルニチン、カルニチンおよびヒドロキシリジンからなる群より選ばれる請求の範囲第5項に記載のアシル誘導体

5. 請求の範囲第1項または第2項に記載のアシル誘導体と医薬的に許容される組体とからなる組成物

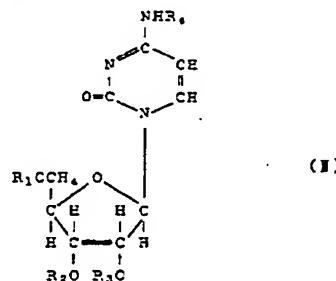
6. クリジン10～3000mgに相当する量のアシル誘導体からなる請求の範囲第5項に記載の組成物の単位用量剤型

7. 請求の範囲第1項または第2項の少なくとも1種のアシル誘導体、2', 3', 5'-トリ-O-アセチルシテジン、2', 3', 5'-トリ-O-プロピオニルシテジンまたは2', 3', 5'-トリ-O-ブチリルシテジンからなる群より選ばれる少なくとも1種のシテジンのアシル誘導体、および医薬的に許容される組体の混合物からなる組成物

8. クリジン10～3000mgおよびシテジン10～3000mgに相当する量のアシル誘導体からなる請

12. 代謝物は、グリコール酸、ビルビン酸乳酸、エノールビルビン酸、アミノ酸、炭素原子2～22個を有する脂肪酸、リボ酸、パントテン酸、コハク酸、フマール酸、アジビン酸、アセト酢酸、p-アミノ安息香酸、メチヒドロキシ酸、オロト酸、かぶクレアテンからなる群の1種または2種以上から選択されるカルボン酸である請求の範囲第11項に記載の方法

13. 式(II)

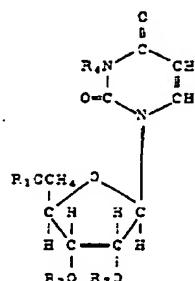


(式中、R₁、R₂、R₃およびR₄は同様または異種であつて、それぞれ水素または代謝物のアシル基である。ただし、上記R置換基の少なくとも1つは水素ではない)を有するシテジンのアシル誘導体、またはその医薬的に許容される量の有効量を動物に投与する工程からなる外因性シテジンを動物組織に送達させる方法

14. 代謝物は、グリコール酸、ビルビン酸、乳酸、エノールビルビン酸、アミノ酸、炭素原子2～22個を有する脂肪酸、リボ酸、パントテン酸、コハク酸、フマール酸、アジビン酸、アセト酢酸、p-アミノ安息香酸、メチヒドロキシ酸、オロト酸、かぶクレアテンからなる群の1種または2種以上から選択されるカルボン酸である請求の範囲第13項に記載の方法

15. 請求の範囲第1項または第2項に記載のクリジンのアシル誘導体の有効量を動物に投与してクリジンの動物組織に対する生物学的利用性を増大させることからなる、代謝機制を支持することによつて動物組織の生理学的または病理学的状態を治癒する方法

16. 式(I)

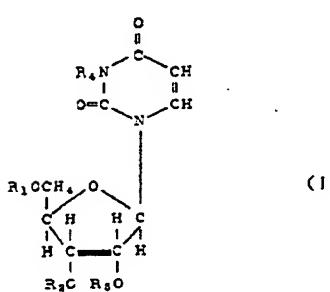
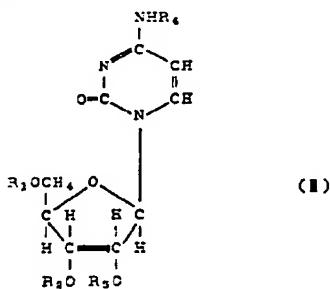


(式中、R₁、R₂、R₃およびR₄は同様または異種で

あつて、それぞれ水素または代謝物のアシル基である。ただし、上記 R 置換基の少なくとも 1 つは水素ではない)を有するクリジンのアシル誘導体、またはその医薬的に許容される塩の有効量を動物に投与してクリジンの動物組織に対する生物学的利用性を増大させることからなる、代謝機能を支持することによって動物組織の生理学的または病理学的状態を治療する方法

17. 代謝物は、酢酸、グリコール酸、ビルピン酸、乳酸、エノールビルピン酸、アミノ酸、炭素原子 2 ~ 22 個を有する脂肪酸、リポ酸、パントテン酸、コハク酸、フマル酸、アジピン酸、アセト酢酸、2-アミノ安息香酸、2-ヒドロキシ酪酸、オロト酸、およびクリアテンからなる群の 1 種または 2 種以上から選択されるカルボン酸である請求の範囲第 1 ~ 6 項に記載の方法

18. 式 (II)



(式中、R₁、R₂、R₃ および R₄ は同種または異種であつて、それぞれ水素または代謝物のアシル基である。ただし上記 R 置換基の少なくとも 1 つは水素ではない)を有するクリジンのアシル誘導体、またはその医薬的に許容される塩からなる組成物の有効量を動物に投与する、心不全症、心筋梗塞、肝障害、糖尿病、脂血管障害、パーキンソン病の治療、筋機能の増進または免疫応答の改善方法

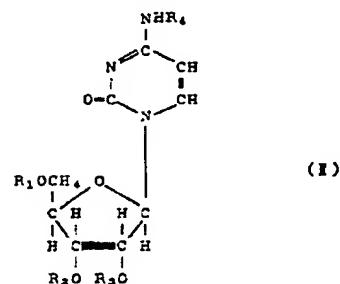
22. 式 (II)

(式中、R₁、R₂、R₃ および R₄ は同種または異種であつて、それぞれ水素または代謝物のアシル基である。ただし、上記 R 置換基の少なくとも 1 つは水素ではない)を有するシチジンのアシル誘導体、またはその医薬的に許容される塩の有効量を動物に投与してシチジンの動物組織に対する生物学的利用性を増大させることからなる、代謝機能を支持することによって動物組織の生理学的または病理学的状態を治療する方法

19. 代謝物は、グリコール酸、ビルピン酸、乳酸、エノールビルピン酸、アミノ酸、炭素原子 2 ~ 22 個を有する脂肪酸、リポ酸、パントテン酸、コハク酸、フマル酸、アジピン酸、アセト酢酸、2-アミノ安息香酸、2-ヒドロキシ酪酸、オロト酸、およびクリアテンからなる群の 1 種または 2 種以上から選択されるカルボン酸である請求の範囲第 1 ~ 8 項に記載の方法

20. 請求の範囲第 1 項、第 2 項または第 6 項に記載のクリジンのアシル誘導体少なくとも 1 種、請求の範囲第 2 ~ 6 項に記載のシチジンのアシル誘導体少なくとも 1 種、および医薬的に許容される塩の混合物からなる組成物

21. 式 (I)



(式中、R₁、R₂、R₃ および R₄ は同種または異種であつて、それぞれ代謝物のアシル基である。ただし、上記 R 置換基の少なくとも 1 つは水素ではない)を有するシチジンのアシル誘導体、またはその医薬的に許容される塩からなる組成物の有効量を動物に投与する心不全症、心筋梗塞、肝障害、糖尿病、脂血管障害、パーキンソン病、および小児呼吸器迫促疾患の治療、筋機能の増進または免疫応答の改善方法

23. 請求の範囲第 2 ~ 1 項記載のクリジンのアシル誘導体少なくとも 1 種と請求の範囲第 2 ~ 2 項に記載のシチジンのアシル誘導体の少なくとも 1 種の有効量を投与する、心不全症、心筋梗塞、肝障害、糖尿病、脂血管障害、パーキンソン病の治療、筋機能の増進、または免疫応答の改善方法

24. 2', 3', 5'-トリ-O-アセチルシチジン、

特表平2-500372(4)

2', 3', 5'-トリ-0-プロピオニルシテジンおよび
2', 3', 5'-トリ-0-ブチリルシテジンからなる群
より選ばれる少なくとも1種の誘導体、2', 3', 5'-
トリ-0-アセチルクリジン、2', 3', 5'-トリ-0-
-プロピオニルクリジンおよび2', 3', 5'-トリ-0-
-ブチリルクリジンからなる群より選ばれる少なくと
も1種の誘導体からなるアシル誘導体を共投与する請求の範囲第23項に記載の方法

25. 各クリジン誘導体の用量は15~4500mg、
各シテジン誘導体の用量は15~4500mgである請求の範囲第24項に記載の方法

26. 外因性クリジンは胃腸管から循環中に送達され
る請求の範囲第11項に記載の方法

27. 外因性シテジンは胃腸管から循環中に送達され
る請求の範囲第13項に記載の方法

28. 2', 3', 5'-トリ-0-アセチルクリジン、
2', 3', 5'-トリ-0-プロピオニルクリジンもしくは
2', 3', 5'-トリ-0-ブチリルクリジン、または
その医薬的に許容される量の有効量を動物に投与する
請求の範囲第26項に記載の方法

29. 2', 3', 5'-トリ-0-アセチルシテジン、
2', 3', 5'-トリ-0-プロピオニルシテジンもしくは
2', 3', 5'-トリ-0-ブチリルシテジン、または
その医薬的に許容される量の有効量を動物に投与する
請求の範囲第27項に記載の方法

36. シテジンのアシル誘導体は2', 3', 5'-トリ-
0-アセチルシテジン、2', 3', 5'-トリ-0-プロ
ピオニルシテジンまたは2', 3', 5'-トリ-0-ブ
チリルシテジンである請求の範囲第31項に記載の組成
物

37. クリジンのアシル誘導体は、2', 3', 5'-トリ-
-0-アセチルクリジン、2', 3', 5'-トリ-0-ブ
ロピオニルクリジンまたは2', 3', 5'-トリ-0-ブ
チリルクリジンである請求の範囲第32項に記載の組成
物

38. シテジンのアシル誘導体は、2', 3', 5'-トリ-
-0-アセチルシテジン、2', 3', 5'-トリ-0-ブ
ロピオニルシテジンまたは2', 3', 5'-トリ-0-ブ
チリルシテジンである請求の範囲第33項に記載の組成
物

39. クリジンのアシル誘導体は2', 3', 5'-トリ-
-0-アセチルクリジン、2', 3', 5'-トリ-0-ブ
ロピオニルクリジンおよび2', 3', 5'-トリ-0-ブ
チリルクリジンからなる群より選択され、シテジンのア
シル誘導体は2', 3', 5'-トリ-0-アセチルシテジ
ン、2', 3', 5'-トリ-0-プロピオニルシテジンお
よび2', 3', 5'-トリ-0-ブチリルシテジンからな
る群より選ばれる請求の範囲第34項に記載の組成物

50. 請求の範囲第11項に記載のクリジンのアシル
誘導体の有効量と医薬的に許容される量とからなる
外因性クリジンを動物組織に送達させるための組成物

51. 請求の範囲第13項に記載のシテジンのアシル
誘導体の有効量と医薬的に許容される量とからなる
外因性シテジンを動物組織に送達させるための組成物

52. 請求の範囲第16項に記載のクリジンのアシル
誘導体の有効量と医薬的に許容される量とからなる、
動物組織の代謝機能を支持することにより動物組織の
生理学的または病理学的状態の治療用組成物

53. 請求の範囲第18項に記載のシテジンのアシル
誘導体の有効量と医薬的に許容される量とからなる、
動物組織の代謝機能を支持することにより動物組織の
生理学的または病理学的状態の治療用組成物

34. 請求の範囲第16項に記載のアシル誘導体少なく
とも1種と請求の範囲第18項に記載のアシル誘導体
少なくとも1種の有効量、および医薬的に許容される
量とからなる、動物組織の代謝機能を支持することに
より動物組織の生理学的または病理学的状態の治療用
組成物

35. クリジンのアシル誘導体は、2', 3', 5'-トリ-
-0-アセチルクリジン、2', 3', 5'-トリ-0-ブ
ロピオニルクリジンまたは2', 3', 5'-トリ-0-ブ
チリルクリジンである請求の範囲第33項に記載の組
成物

添書(内容に変更なし)

明細書

発明の名称

アシル化クリジンおよびシテジンならびにその使用

本発明は、1987年1月29日の当類に係わる
係属中の米国特許出願第115,929号の一記述欄出
願であり、その開示を参考として本明細書に導入する。

発明の分野

本発明は一般的に、シテジンおよびクリジンのアシ
ル誘導体、およびそれらの誘導体の、外因性リボヌク
レオシドを動物組織に送達させるための使用に関する。
さらに詳しくは、本発明は、シテジンおよびクリジン
のアシル誘導体、ならびにこれらのリボヌクレオシド
を動物組織に送達させ細胞代謝機能を支持するための
上記新規誘導体の使用に関する。さらに特徴すれば、
本発明は、肝炎患者または肝疾患、腎血管障害、呼吸
道炎症、心臓病、および他の臨床状態の処置を含む
各種の生理学的および病理学的状態の治療または予防
のための新規アシル誘導体の使用に関する。

発明の背景

外因性リボヌクレオシドの供給が有用な治療的応用
に係る動物組織の生理学的および病理的状態は多い。
多くの生理学的および病理学的状態において、動物へ
のRNA、ヌクレオチドまたは各ヌクレオシドもしくは

その場合の投与は、留された細胞の自然の修復過程を改善することが知られている。

通常は機械的に飽和していて、基質または補因子の利用性によって限界されている多くの重要な代謝反応がある。このような導導的化合物は栄養的に必須であるか、または生体内で新たに合成される。組織外傷、感染または生理学的要因に対する適応状態には、とくに細胞の修復または再生過程が活性化されているときは、このような修復を促進するために至適な栄養的、生化学的またはホルモン的環境は、正常な細胞または組織機能の要求とは著しく異なっている。このような場合に、適当な条件必須栄養素、たとえばリボヌクレオシドまたは代謝物を供給することによって治療的利益が引き出される。これらは通常の食事から得られない量が要求される。疾患または罹患組織の代謝機能を直接実持するこの戦略の治療的可能性は現代の医学実務では認識されていなかつた。

生物体の細胞レベルにおいて、外傷に対する特異的な代謝反応があり、それらには各種の組織、組織の修復、再生または変化した機能的要因に対する適応が関与する。組織の傷害および修復の大部分の過程は、グルコース代謝のヘキソース-リン酸経路の活性の増大を伴つている。

ヘキソース-リン酸経路はペントース糖たとえばリボースの生成経路であつて、これらはヌクレオチドを

上記組合せに必要である。リボースの利用性は、大部分の生理学的または病理学的状態にあって、ヌクレオチド合成の律速段階である。核酸およびヌクレオチド組成因子（たとえばシチジンジホスホコリン（CDPコリン）またはウリジンジホスホグルコース（UDPG）の合成のためのヌクレオチドの急速な合成は、組織修復および細胞増殖の過程に必須である。ヌクレオチドはより単純な栄養素から新たに合成されるとしても、直接のヌクレオチド前駆体に対する絶対的な食料要求性がないために、多くの組織はとくに組織修復または細胞増殖時にはヌクレオチド合成の至適な能力をもつていなかつた。

予め生成したりボヌクレオシドを組織に直接供給することにより限られたヘキソース-リン酸経路の能力を因襲路を設けることは可能である。組織でリボヌクレオシドは、ヌクレオチド合成の「サルベージ」経路を介してヌクレオチドプール中に導入される。ビリミジンリボヌクレオシドは、ヌクレオチド合成の支持には無関係な機構を介して治療的効力を発揮することも可能である。

ビリミジンヌクレオシド、とくにウリジンおよびシチジン投与の、実験動物における各種生理学的および病理学的状態、単離組織、およびある程度、ヒトに対する効果は、広範囲に研究されてきた。これらを以下にまとめる。

(1) 心臓

低血流虚血に付した单離ラット心臓において、クリジンによる再灌流は、心筋ATPレベル、端アデニヌクレオチド含量、ウリジンヌクレオチドレベル、およびクリコーゲン含量の回復を誘発した。虚血は、クリアチニンリン酸、ATP、クリジンヌクレオチドおよびクリコーゲンの分解を生じることが報告された（Ausseidat, J. : *Cardiovasc. Res.*, 17 : 145 ~ 151, 1985）。

異連した研究では、单離ラット心臓をクリジンで灌流すると、心筋ウラシルヌクレオチド含量が著しく増大し、ATPレベルを低下させるイソブロテノールをラクトに投与した。心筋ATPレベルは自然に回復したにもかかわらず、UDPG-グルコーズの濃度はクリジンまたはリボースを投与しない限り低下したままであつた。リボースまたはクリジンを長時間静脈内に注入すると心筋クリコーゲンの回復を生じた。したがつて、心臓には、ビリミジン合成のサルベージまたは新たに経路により別個に供給されるプールをもつクリジンヌクレオチドの区画形成性があるものと考えらる（Ausseidat, J. : *J. Physiol.*, 6 : 247 ~ 256, 1984）。

別の研究では、心クリコーゲン貯蔵を枯渇させ、心筋ATPおよびUDPG-グルコースレベルを低下させるイソブロテノールをラクトに投与した。心筋ATPレベルは自然に回復したにもかかわらず、UDPG-グルコーズの濃度はクリジンまたはリボースを投与しない限り低下したままであつた。リボースまたはクリジンを長時間静脈内に注入すると心筋クリコーゲンの回復を生じた。したがつて、心臓には、ビリミジン合成のサルベージまたは新たに経路により別個に供給されるプールをもつクリジンヌクレオチドの区画形成性があるものと考えらる（Ausseidat, J. : *J. Physiol.*, 6 : 247 ~ 256, 1984）。

7日：331～336, 1982)

单離イス心臓の急性左室不全に対するヌクレオチドの効果は Buckley, N.M. らによつて研究された（*Circ. Res.*, 7 : 847 ~ 867, 1959）。左室不全は单離イス心臓において大動脈圧を上昇させることによつて誘発した。このモデルでは、グアノシン、イノシン、ウリジンおよびチミジンが陽性変力剤であり、一方、シチジンおよびアデノシンは陰性変力剤であることが明らかにされた。

クリジン-リン酸ナトリウム（UMP）およびオロト酸カリウムは、その他のアドレナリン誘発心筋死に対する動物の抵抗性を増大することが見出された。これらの化合物は、ECGの解釈、生化学的所見および心臓重量比によつて評価した心筋機能の改善し、死亡率を低下させた。UMPの静脈内投与はオロト酸カリウムよりも著明な予防効果を発揮した（Kuznetsova, L.V. ら : *Parasitol.-Toksikol.*, 2 : 170 ~ 173, 1981）。

单離ウサギ心臓における低酸素の影響に関する研究では、心筋機能が低下し、一方、グルコースの取り込みとともに第3、クリコーゲン分解、およびアデノシンヌクレオチドの分解の増大が報告されている。クリジンの投与は、心筋機能、グルコースの取り込みと筋強度を上昇させ、また低酸素心臓からのクリコーゲンおよびアデノシンヌクレオチドの消失を減弱した。クリ

特表平2-500372(6)

シンはまた、グルコースの取り込み、酸摂、ATPとグリコーゲンのレベルおよび心筋細胞を、プロブランノール処置心臓で上昇させた (Kypson, J. ら: J. Mol. Cell. Cardiol., 10: 545~565, 1978)。

单腔ラット心臓における外因性シテジンからのピリミジンヌクレオチドの合成の研究では、シテジンの30分間供給で心筋シトシンヌクレオチドレベルは有意に上昇した。大部分のシテジンはシトシンヌクレオオドおよびウラシルヌクレオチドの部分として回収された。取り込まれたシテジンのウリジンヌクレオチドへの変換はほとんどなかつた。これらの結果は、シテジンの取り込みが心筋シトシンヌクレオチド代謝に重要な役割を果たすことを示唆している (Lortet, S. ら: Basic Res. Cardiol., 81: 303~310, 1986)。

他の研究では、下行大動脈の反復、短時間結紮によって心筋疲労が生じた。このような結紮を5回行つたのちにウリジンとイノシンの混合物を静脈内に投与すると、心筋における疲労の発現は一過性に停止した。脳は公表されていないがウリジンの前処置により、大動脈狭窄2時間後に認められる大動脈結紮に際しての最高血圧の低下は防止された (Meerson, F.C. : Tr. Vaeross. Svezda Ter., Vyssnikov, A.L. 編, Meditsina社刊, Moscow, PP 27~32, 1966)。

他の研究では、心筋梗塞後の心臓の非虚血部分にお

はグルコースの取り込みとグリコーゲンの合成を増大させることも見出された (Kypson, J. ら: Biochem. Pharmacol., 26: 1585~1591, 1977)。ウリジンとイノシンは单腔ラット横隔膜筋肉においてグルコースの取り込みを刺激することが明らかにされた。しかしながら、ウリジンのみがグリコーゲン合量を増大させた。両ヌクレオシドが脂肪組織での脂肪分解を阻害した (Kypson, J. ら: J. Pharm. Exp. Ther., 199: 565~574, 1976)。

(3) 肝臓

シテジンおよびウリジンの投与が、四塩化炭素急性中毒のラット肝臓の再生の増進に有効であることも報告されている (Bushna, M.I. ら: Bull. Exp. Biol. Med., 88: 1480~1483, 1980)。

ヌクレオチドおよびRNAの治療的投与に関しては多くの報告がある。RNAまたはヌクレオチドの有効性は多分、個々のヌクレオシドへのホスファターゼによる分解に起因するものと思われる。たとえば、ラット肝臓からの細胞質内RNAを、CCl₄による慢性中毒時のマウスに注射すると動物の死亡率を低下させた。さらに、壞死果の数が低下し、肝の小葉間結合組織が増加した。肝細胞の分裂活性の上昇も認められた (Chernush, A.M. ら: Bull. Exp. Biol. Med., 70: 1112~1114, 1970)。

RNA、混合ヌクレオチドまたはヒドロコーテインそ

ける収縮性と伸張性の要因のコントロールのために、グルコースおよびクリジンの使用が検討された。収縮性と伸張性の亢進は持続的な交感神経活動によると報告されている。in vitroにおけるグルコースまたはウリジンの投与は、单腔動脈組織の収縮性と伸張性を回復させた (Meerson, F.Z. ら: Kardiologiya, 25: 91~93, 1985)。

单腔心臓またはin situ臓器プレパレーションで認められた上述の結果にもかかわらず、実験動物(すなわち、生存した自由に活動している動物)にウリジンを投与しても効力は認められなかつた。また一方、Biliseev, V.V. ら (Khim-Farm. Zh., 19: 694~696, 1985; CA, 103: 82603x)は、ウリジン-S'-アーリン酸がアドレナリン誘発心筋ジストロフィーラットに保護効果を示すが、ウリジンは比較的無効であることを明らかにした。さらにWilliams, J.F. ら (Aust. N.Z. J. Med., 6: Supp. 2, 60~71, 1976)は心臓肥大を発症したラットで、ウリジン処置したラットと対照の間に差がなかつたことを報告している。すなわち、ウリジンの連続注入を受けたラット (Ausseidat ら: 前出) を除いて、ウリジン投与の心臓に関連した病状に対する有利な影響は認められていない。

(2) 肌肉

单腔骨筋および心筋において、ウリジンへの影響

はグルコースの取り込みとグリコーゲンの合成を増大させることも見出された (Kypson, J. ら: Biochem. Pharmacol., 26: 1585~1591, 1977)。ウリジンとイノシンは单腔ラット横隔膜筋肉においてグルコースの取り込みを刺激することが明らかにされた。しかししながら、ウリジンのみがグリコーゲン合量を増大させた。両ヌクレオシドが脂肪組織での脂肪分解を阻害した (Kypson, J. ら: J. Pharm. Exp. Ther., 199: 565~574, 1976)。

肝の実験的外傷後の修復の研究では、実験的に誘発した外傷の境界で、肝臓のRNA含量の急速かつ持続的な上昇が認められた。外傷領域でのDNA量は傷害後3日目に上昇を開始し、この上昇は11日目まで続いた。これに対し、糖尿病ラットの肝でのRNAおよびDNA含量は低かつた。外傷部位周辺の組織中のRNAおよびDNAの上昇は、非糖尿病ラットの肝臓に比べて遅く、著しく低かつた。糖尿病肝臓での骨筋危機の劣化を生じるRNA合成の不全は、糖尿病に認められるグルコース代謝のヘキソース-1リン酸活性の活性低下によ

特表平2-500372(7)

るものであつた (Shab, R.V. ら : *J. Appl. Morphol. Physiol.*, 21 : 132-139, 1974)。

他の研究では、ある種の状態での肝グリコーゲン合成には、UDPGの利用性が普通分子であることが見出された。腎臓肝細胞をクリジンとインキュベートすると、グルコースのグリコーゲンへの導入が増大し、粗朊クリジンスクレオチドペールが拡大した。インキュベーション混合物からクリジンを除くと、1時間のインキュベーションの間にUTPおよびUDPGのレベルは著明に低下した (Songu, E. ら : *Metabolism*, 30 : 119-122, 1981)。アルコール性肝炎の患者での研究においては、ウリジン-ジホスホグルコースを筋肉内または静脈内に投与すると、生化学的指標ならびに生理性的および精神的症状に有効な効果が見出された。すなわち、ビリミジンスクレオシドはある形の肝病態の治療に有効であつた。

(4) 糖尿病

スクレオシドは糖尿病の治療にも有用である。実験的糖尿病では、多くの組織でRNAの合成が低下する。リガクレナトリウムの経口投与は、糖尿病ラットの組織においてRNA合成速度を増大させることができた (Germanyuk, Y.L. ら : *Parasitol. Toksikol.*, 5 : 5-2, 1979)。この効果は多分、投与されたRNAが加水分解され、個々のリガクレオチドおよび/またはリボスクレオシドを支えた結果と思われる。

維持されないことを示している。灌流回路に動物の肝臓を包含させるかまたは灌流液にシチジンもしくはウリジンを添加した場合には、脳の発育状態は少々とも4-5時間、良好に維持された。シチジンおよびウリジンは脳の炭水化物およびリン脂質代謝を正常化する傾向を示した。著者らは、シチジンとウリジンの一定した供給に依存し、これらが多分肝臓によって正常に供給されることを示唆している。

Sepe (*Minerva Medica*, 61 : 5934, 1970)は、大田分、脳血管障害を有する神経疾患患者に毎日、シチジンおよびウリジンを筋肉内注射した場合の効果を示している。とくに、運動機能の回復、および頭部外傷後の回復の改善に有効な効果が得られた。またしくない副作用は認められなかつた。

Jaco ら (*Minerva Medica*, 60 : 2092, 1969)は各種の神経疾患を有する患者に、毎日シチジンおよびウリジンを筋肉内注射した研究を報告している。とくに、運動機能と知的能事が関与する脳血管障害に有効な効果が認められた。またしくない副作用はみられなかつた。

Monticone ら (*Minerva Medica*, 57 : 4348, 1966)は、各種の脳症を有する患者に、毎日シチジンおよびウリジンを筋肉内注射した研究を報告している。大部分の患者、とくに脳血管障害または多発性硬化症の患者に有効な効果が認められた。またしくな

糖尿病ラット肝でのRNA合成不全は、糖尿病におけるグルコース代謝のヘキソース-リン酸経路の活性の低下に帰因された (Shab, R.V. ら : *J. Appl. Morphol. Physiol.*, 25 : 193-200, 1978)。

(5) リン脂質の生合成

シチジンスクレオチドはリン脂質の生合成に関連づけられてきた。たとえば Trovarelli, D. ら (*Neuro Chem. Res.*, 9 : 73-79, 1984) は、ラット脳へのシチジンの脳室内投与はすべてのスクレオチド、CDP-コリン、CDP-エタノールアミンおよびCMPの濃度に見るべき上昇をもたらすことを明らかにしている。著者らは、神経組織における速効シチジンスクレオチドの低濃度がリン脂質合成の速度を規定するようと思われると述べている。

(6) 脳

シチジンおよびウリジンの投与が動物の各種神経学的状態の治療に有効なことも報告されている。たとえば、 Dwivedi ら (*Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 31 : 452, 1978) は、マウスに脳室内注射によつて投与されたクリジンが抗けいれん剤として有効で、実験的筋弛緩されるけいれんに対する強力な保護効果を示すことを報告している。

Geiger ら (*J. Neurochem.*, 1 : 93, 1956) は、生理食塩水中に懸濁した洗浄ウシ赤血球で調製した脳液・抽出ネコ脳の接着状態は約1時間しか正常に

い副作用はみられなかつた。

患者にシチジン勾導物を導入するため実験にこれまで用いられてきた一方では、シチジン-ジホスホコリン (CDP-コリン) の投与である。シチジン-ジホスホコリンはホスファチジルコリン (レシナン) の合成の中間体で、ヨーロッパおよび日本では (Somatotropin, Nicotinol および Citicoline といつた名称で)、各種疾患に治療的に使用されている。中枢神経系の病態で治療効果が示されたものには、頭浮腫、頭部外傷、脳虚血、慢性脳血管障害およびパーキンソン病がある。この化合物の薬理作用の基盤にある機序には、リン脂質合成の維持、脳の生化学的「エネルギー充電」の回復、または神経伝導物質 (とくにドーパミン) 伝導に対する効果の可能が考えられている。

CDP-コリンの動物またはヒトへの投与後の速効の試験では、この化合物はきわめて急速に分布し、シチジン、コリンおよびリン酸を生成することが示されている。経口投与では完全な CDP-コリンは腸管に入らないが、血漿シチジンおよびコリン濃度は上昇する。静脈内注射では、シチジンとコリンへの分離は約50分以内に起こる。したがつて、外因性 CDP-コリンの治療効果をこの化合物が直接、細胞内代謝に入ることに帰することは困難である。

CDP-コリンで得られるのと類似の脳病態への治療効果が、ヒトおよび実験動物へのシチジンおよびウリ

シン投与後にも得られている。したがつて、CDP-コリンはシチジンの半なる、不完全な、高価な「プロドラッグ」として働くにすぎないようと思われる。その使用は、シチジン自体の投与に比べて、腫瘍細胞へのシチジンの輸送を増強しているというよりも効率していると思われる。コリン單独の投与では、シチジンまたはCDP-コリンのいずれかの投与後で得られる治療効果は生じない。したがつて、CDP-コリンまたはシチジン自体の投与に比べてより安価にシチジンまたはより効果的に腫瘍へシチジンを送達させる方法を開発することが有利と考えられる。

ウリジン-ジホスホグルコース、ウリジン-ジホスホグルクロン酸およびウリジンニリン酸も肝疾患のある局面を改善することが明らかにされている。このようないりん酸化化合物ならびにCDP-コリンは一般に動物内に入る前に脱リン酸化されねばならないから、ウリジンまたはウリジン誘導体の投与は、有効性と経済性の意味で、リン酸化ビリミジン誘導体の使用に対して実質的な改善が求められねばならない。

⑦ 免疫系

シチジンおよびウリジンは免疫系の機能にも重要な影響を与える。Kocherginaら(*Immunologiya* 5: 34~37, 1986)は、シチジン-5'-リン酸またはウリジン-5'-リン酸を抗原(ヒツジ赤血球)と同時にマウスに投与すると、以後のその抗原による

350mg/kgのウリジンをマウスに経口投与したが、ウリジンの血漿濃度は変動しなかつたと報告している。これに対し、ウリジンの異化物、ウラシルの血漿レベルは5日マイクロのピークに達し、以後低下して4時間後に正常に復した。血漿ウリジンレベルの上昇は高用量(3500mg/kg)のウリジンの経口投与後のみ観察された。しかしながら、この用量は、ヒト成人では1回約200gに相当し、著しく高すぎる。

経口または非経口投与後のシチジンまたはウリジンの生物学的利用性を改善するための新しい戦略は、これらのスクレオシドの実験力学的または他の薬理的性質(たとえば生体膜の透過性)を改善する特殊な置換基を含有するシチジンまたはウリジンの誘導体を投与することである。適当に選択された置換基は(その中でアシル置換基が最善である)、投与後に酵素的または化学的に変換され、シチジンまたはウリジンに戻る。

ある種のアシル化ウリジンおよびシチジン誘導体は、それ自体公知である。Honjoら(英国特許第1,297,393号)は、N⁴, O²', O³', O³'-テトラアシルシチジンおよびその製造方法を記載している。アシル置換基は3~18個の炭素原子を有する脂肪酸から説明される置換基である。

Baranekら(*Collection Czechoslovak Chem. Commun.*, 42: 366~369, 1977)は、シチジンから酢酸中でのアセチルクロリドとの反応による2,

チジンに対する体液性免疫が著しく増強されること(抗原のみで処置した動物の応答に比べて)を示している。この現象の基礎にはC-ヘルペス-リンパ球の応答の増強が報告されている。すなわち、シチジンまたはクリジンは、ウクチジンの効果の改善、免疫抑制患者における免疫系の応答の改善、または実験動物における免疫応答の強化のためのアジュvantとして有用である。Van Burenら(*Transplantation*, 40: 694~697, 1985)は、正常なアリンパ球懸液には食事からのスクレオシドが必要であることを報告している。しかしながら、正常を越える量の食事中または非経口的に投与されるスクレオシドまたはスクレオシドの影響については評価していない。

*In vivo*では、外因性のクリジン自体は、大部分異化され、取り込まれ、スクレオシドの合成に利用される部分は少ない。Gasser, T.ら(*Science*, 213: 777~778, 1981)は、摘出、灌流ラット肝は、温血されたクリジンを1回の過量で90g以上分解してしまうことを示している。肝臓によって門脈に放出されるクリジンの多くは肝スクレオシドの分解によつて新たに合成されたもので、動脈から入つて来たクリジンは少ない。これは投与されたクリジンの末梢組織での利用性は低いことを説明するものである。

たとえば、Slutes, P.ら(*Cancer Chemother. Pharmacol.*, 17: 236~250, 1986)は

5', 5'-トリ-0-アセチルシチジン塩酸塩の製造を報告している。

Sasakiら(*Chem. Pharm. Bull.*, 15: 1967)は、シチジンの無水酢酸でのアセチル化によるN⁴-アセチルシチジン、5'-0-アセチルシチジンおよびN⁴, 5'-0-ジアセチルシチジンおよび他の化合物の生成を報告している。

米国特許第4,022,963号(*Deutsch*)には、ウリジンを含めた一部のスクレオシドの酰部分における全ヒドロキシル基を、過剰の無水酢酸の蒸気を含めた過程によつてアシル化する方法が記載されている。

Sambalevaら(*Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.*, 30: 1306~1310, 1981)は不溶性重合リーピドロキシスクシニミドを用いるシチジンまたはシチジン-リン酸のアミノアシルまたはペプチジル誘導体の合成方法を示している。N⁴-Boc-アラニルシチジンが製造された。シチジンのアミノアシル誘導体はスクレアーゼの標的を研究するためのプローブとして合成された。

日本特許出願公告第51019779号および81035196号(*Asahi Chemical Ind KK*)には、シチジンを5~46個の炭素原子を有する脂肪酸から説明される酸無水物と反応させるN⁴-アシル-シチジンの製造方法が記載されている。この生成物は、親水性の紫外線吸収剤と述べられ、また抗癌剤の製造の

当発化合物としても有用であるといふ。

Watanabe ら (Angew. Chem., 78: 589, 1986) は、溶媒としてメタノール、アシル化剤として脱水酸を用いるシテジンの N^4 -アミノ基の選択的アシル化方法を記載している。製造された化合物は、 N^4 -アセチル、 N^4 -ベンザイルおよび N^4 -ブチリル-シテジンである。

Rees ら (Tetrahedron Letters, 29: 2459~2465, 1965) により、リボヌクレオシドのリボース基上の 2' 位の選択的アシル化方法が開示されている。2'-O-アセチルクリジン、2'-O-ベンジルクリジンおよび 2', 5'-ジ-O-アセチルクリジンを含めたクリジン誘導体ならびに他の誘導体が製造された。これらの化合物はオリゴ-リボヌクレオシド合成の中間体として製造された。

発明の目的

クリジンおよびシテジンのある種のアシル誘導体は公知であり、一方、上に要約した研究は、クリジンおよびシテジンの存在が様々な生理学的および病理学的状態の緩和に重要なこと、またクリジンおよびシテジンの動物組織への透過を増大させる方法がこれらのスクレオシドの重要な供給源を与えると考えられる事を示しているが、動物の組織に、高活性を有する治療効果を生じるのに十分なクリジンおよびシテジンを導入する方法の提供にはこれまで成功した例がな

い。

したがつて本発明の第一の目的は、医薬的に有効な量のクリジンおよび/もしくはシテジンまたはそれらの各誘導体を動物組織に送達するために効果的に使用できる医薬的に許容される化合物を確認することである。

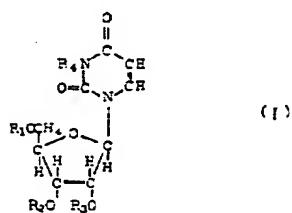
本発明のさらに他の目的は、経口的または非経口的に効果的な投与が可能で、毒性は低い一群のクリジンおよびシテジンの一群の誘導体を提供することである。

本発明のさらに他の目的は、クリジンおよびシテジンの一群の誘導体であつて、動物、好ましくはヒトに投与した場合に、それらのスクレオシドの胃腸管、血液膵門および他の生体膜の透過性を増大させることによってシテジンおよびクリジンの生物学的利用性を実質的に改善し、これらのスクレオシドの動物組織への高レベルの持続的送達を可能にする誘導体を提供することにある。

本発明のさらに他の目的は、心臓、筋肉、血管、肝臓、骨、糖尿病性および神経学的状態を含む様々な疾患の治療のための一群のシテジンおよびクリジン誘導体を提供することである。

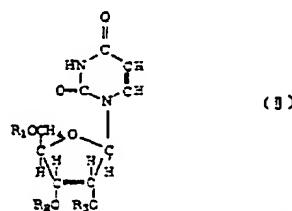
本発明のこれら的目的および他の目的は、クリジンおよびシテジンの新規なアシル誘導体の投与によつて達成される。

本発明には、クリジンのアシル誘導体は、式(I)



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は同様または異種であつてそれそれ水溶または代謝物のアシル基である。ただし、上記 R 位置換基の少なくとも 1 つは水溶ではなく) を有する化合物からなる。

一方においては、クリジンのアシル誘導体は、式 (II)



(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は同様または異種であり、それそれ水溶または(a)炭素原子 5~22 個を有する直鎖脂肪酸、(b)グリシンならびに L 型のアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、チロシン、ブロリン、ヒドロキシブロリン、セリン、スルオニン、シス

チン、システィン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、リジン、ヒステジン、カルニチンおよびオルニチンからなる群より選ばれるアミノ酸、(c)炭素原子 3~22 個を有するジカルボン酸、もしくは単グリコール酸、ビルビン酸、乳酸、エノールビルビン酸、リボ酸、パントテン酸、アセト酸、D-アミノ安息香酸、D-ヒドロキシ酸、オロト酸およびクレアチンからなる群の 1 種もしくは 2 種以上から選ばれるカルボン酸のアシル基である。ただし、上記 R_1 、 R_2 および R_3 の少なくとも 1 つは水溶ではなく、また上記置換基 R_1 、 R_2 および R_3 のどれかが水溶であり他の置換基が直鎖脂肪酸である場合にはその直鎖脂肪酸は 8~22 個の炭素原子を有する) を有する誘導体、またはその医薬的に許容される塩である。とくに好ましいジカルボン酸にはコハク酸、フマル酸およびアシビン酸が含まれる。他の誘導体においては、本発明の目的は、上記式 (I) において R_4 が水溶ではない化合物であるクリジンのアシル誘導体によつても達成される。

本発明の目的はまた、式 (III)

特表平2-500372 (10)

とからなる医薬組成物も包含する。これらの組成物は、錠剤、顆粒、注射用溶液または他の剤型とすることができる。

本発明の新規な医薬組成物には、クリジンのある種の公知アシル誘導体と医薬的に許容される組成物とからなる組成物も包含される。この種の組成物は、式(I)または式(II)において置換基 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 が元に定義したとおりであるクリジンのアシル誘導体、またはその医薬的に許容される塩を包含する。クリジンの好ましいアシル誘導体には、2'、3'、5'-トリ-0-アセチルクリジン、2'、3'、5'-トリ-0-ブロピオニルクリジンまたは2'、3'、5'-トリ-0-ナチュラルクリジンが包含される。

本発明にまた、ある種のシテジンのアシル誘導体と医薬的に許容される組成物と一緒に含有する医薬組成物を包含する。このようないアシル誘導体は、式(III)において R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 が上記の定義のとおりである誘導体またはその医薬的に許容される塩を包含する。シテジンの好ましいアシル誘導体には、2'、3'、5'-トリ-0-アセチルシテジン、2'、3'、5'-トリ-0-ブロピオニルシテジンまたは2'、3'、5'-トリ-0-ナチュラルシテジンが包含される。

外因性クリジンまたはシテジンの動物組織への送達は、上述のアシル誘導体の1種または2種以上の有効量を動物に投与することによって有利に達成された。

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は同種または異種であつて、それぞれ水素または代謝物のアシル基である。ただし、上記 R 置換基の少なくとも1つは水素ではない)を有する化合物からなるシテジンのアシル誘導体の投与によつて達成される。

シテジン誘導体は式(I)において、R 置換基が同種または異種であつてそれぞれ水素またはグリコール酸、ビルビン酸、乳酸、エノールビルビン酸、アミノ酸、炭素原子2~22個を有する脂肪酸、ジカルボン酸、リボ酸、パントテン酸、アセト酢酸、D-アミノ安息香酸、D-ヒドロキシ酸、オロト酸およびクレアチジンからなる群の1種または2種以上から選択されるカルボン酸から誘導されるアシル基である誘導体、またはその医薬的に許容される塩であることが好ましい。好ましいジカルボン酸にはコハク酸、フマル酸およびアシビン酸が包含される。

本発明はまた、上述の新規なアシル化リボヌクレオシドの1種または2種以上を医薬的に許容される組成物

さらに、動物組織の生理学的または病理学的状態は、上述のアシル誘導体の有効量を動物に投与することによりその組織へのクリジンまたはシテジンの生物学的利用性を上昇させ、その代謝活性を支撑することによつて有利に治療できることが明らかにされた。

本発明は、これらのアシル誘導体の、心臓冠不全および心筋梗塞の治療、肝疾患または癌の治療、筋弛緩、筋炎、糖尿病、中枢神経系疾患たとえば脳血管障害、パーキンソン病および老人痴呆の治療を含めた生理学的および病理学的各種状態の処置に対する使用を認図する。本発明の化合物は、シテジンおよびクリジンの胃腸管および他の生体膜の透過性を増強し、その早期分解を防止することにより、上述のヌクレオシドの生物学的利用性を改善する。

本発明のアシル誘導体の有効な使用は、これらのアシル誘導体1種または2種以上の有効量と医薬的に許容される組成物からなる上述の組成物を投与することによつて行われる。

シテジンおよびクリジンのアシル誘導体の投与は、非誘導化合物の投与に比し、ある種の利点を提供する。アシル置換基は、ヌクレオシドの親和性を増大させるように選択することが可能で、その胃腸管からの血流中の輸送を改善する。このアシル化誘導体は経口的に投与して有効である。これらのアシル誘導体は、腸、肝臓、他の臓器および血液中のヌクレオシドアミナ

ーゼおよびヌクレオシドホスホリラーゼによる変化に抵抗性を示す。したがつて、本発明のアシル化誘導体の経口的または非経口的投与は、これらのリボヌクレオシドの動物組織への高レベルでの持続的送達を可能にする。

図面の説明

第1図：この図は、非筋肉（食塩水のみ投与）ラット、実験心筋傷害、非処置（食塩水のみ投与）ラットおよびトリアセチルクリジン（TAU）とトリアセチルシテジン（TAC）を実験的心筋傷害後投与されたラットの基礎心電図拍出量を示す。

第2図：この図は、対照ラット、非処置ラットおよび実験的心筋傷害後 TAU および TAC を投与されたラットの基礎左室収縮期率を示す。

第3図：この図は、対照ラット、非処置ラットおよび実験的心筋傷害後 TAU および TAC を投与されたラットの基礎左室最大拡張率を示す。

第4図：この図は、対照ラット、非処置ラットおよび実験的心筋傷害後 TAU および TAC を投与されたラットの基礎左室最大拡張率を示す。

第5図：この図は、対照ラット、非処置ラットおよび実験的心筋傷害後 TAU および TAC を投与されたラットの基礎心拍数を示す。

第6図：この図は、対照ラット、非処置ラットおよび実験的心筋傷害後 TAU および TAC ならびにノルニ

ビネフリンを投与されたラットの最大心率作業拍出量を示す。

第7図：この図は、対照ラット、非処置ラットおよび実験的心筋傷害後 TAU および TAC ならびにノルエピネフリンを投与されたラットの最大左室収縮期圧を示す。

第8図：この図は、対照ラット、非処置ラットおよび実験的心筋傷害後 TAU および TAC ならびにノルエピネフリンを投与されたラットの最大左室拡張率（最大）を示す。

第9図：この図は、対照ラット、非処置ラットおよび実験的心筋傷害後 TAU および TAC ならびにノルエピネフリンを投与されたラットの最大左室拡張率（最大）を示す。

第10図：この図は、対照ラット、非処置ラットおよび実験的心筋傷害後 TAU および TAC ならびにノルエピネフリンを投与されたラットの心拍数（最大）を示す。

第11図：この図は、肝傷害ラットを TAU および TAC または水（対照）で投与した場合の血漿 BSP クリアンスを示す。

好ましい置換基の説明

用語の定義

「代謝物」の語は、代謝反応によつて生成するかまたはそれに関与する化合物を意味する。本出願との関

アシル置換基がエステル結合でおよび／またはシテジンもしくはウリジンのピリミジン環の一級もしくは二級アミンに上述のような置換基がアミド結合で結合したシテジンまたはウリジンの誘導体を意味する。このようなアシル置換基は酢酸、脂肪酸、アミノ酸、リボ酸、グリコール酸、乳酸、エノールビルビン酸、ビルビン酸、オロト酸、アセト酢酸、 α -ヒドロキシ酸、クレアチニン、コハク酸、酒石酸、フマル酸、アジピン酸および α -アミノ安息香酸から誘導される置換基があるが、これらに限定されるものではない。好ましいアシル置換基は通常、生体内に食料成分または中間的代謝物として存在するカルボン酸に由来し、*in vivo* でリポヌクレオシドから切断されても非活性である事が好ましい。

「脂肪酸」は炭素原子 2 ～ 22 個を有する脂肪族カルボン酸である。このような脂肪酸は飽和、部分飽和または多不飽和脂肪酸であつてもよい。

「アミノ酸」には、グリシン、ならびにヒドロキシアルanine、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、セリン、スレオニン、システイン、システイン、メチオニン、トリプトファン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、リジン、ヒスチジン、オルニチン、およびヒドロキシリジンが含まれるがこれらに限定されるものではない。本発明はこれによつて固定され

るでは、代謝物は、ヒト体内で合成されることが知られているカルボン酸のみでなく、他の動物または植物源に由来する天然のカルボン酸（ただし、抽出されるよりも合成される場合の方が多い）をも包含する。限定語は、その化合物が実質的に非毒性、生物適合性でなければならないこと、*in vivo* において容易に代謝経路に入つて、提案される用量での長期間の使用等にも実質的に毒性を生じないことである。この化合物は、カルボン酸の骨格強度が望ましくない著しい酸性を招来しないように、そのまま（または解毒反応によつて抱合されて）投はれるよりも、代謝されるものであることが好ましい。したがつて、通常または容易に、中間的、具化的または同化的代謝系に由来するカルボン酸が好ましい置換基である。これらのカルボン酸は分子量 1 000 ダルトン未満が好ましい。

「医薬的に許容される塩」の語は、本発明のヌクレオシド誘導体の医薬的に許容される酸の付加塩を意味する。許容される酸には、硫酸、塩酸またはリン酸が含まれるが、これらに限定されるものではない。

「共投与」の語は、アシルヌクレオチド誘導体の少なくとも 2 種類が、それぞれの薬理活性発現期が重複するような時間内に投与されることを意味する。

「アシル誘導体」は、シテジンまたはウリジンのリポース残基の 1 個もしくは 2 個以上の遊離ヒドロキル基にカルボン酸から誘導される実質的に非毒性の有機

るものではなく、本発明の他の天然のアミノ酸を包含することを意味するものである。

ウリジンおよびシテジンの環状性アシル誘導体は、ヌクレオシドの動物骨格質の透過性を増強させるのに有用である。この場合の動物としてはヒトが最も重要である。しかしながら、本発明はヒトに限定されるものではなく、本発明のアシル誘導体による効率で利益ある効果が得られるすべての動物を包含することを意図している。

本発明は作用機序によつて拘束されるものではないが、本発明の化合物は、シテジンおよびウリジンの生物学的利用性を増大させることにより、組織の再生、修復、機能性、傷害に対する抵抗性および生理学的要求に対する適応性が改善され、有益な効果を發揮するものと考えられる。本発明の化合物には同時に、ヌクレオシド同化体たとえばヌクレオチドまたはヌクレオチド誘導体因子の生物学的利用性を増大させる働きも考えられる。ヌクレオシド自体の投与もその生物学的利用性を上昇させるが、色道を民化により、ヌクレオチドレベルの有効な上昇は生じ得ない。すなわち、必ずしも血清レベルの増大を達成する必要はない。何故なら、ヌクレオシドレベルは低くても細胞によつて急速に取り込まれ、一方高レベルでは既知して、過剰分は分解されてしまう。本発明は低レベルのヌクレオシドを持続的に供給することにより有効であるものと考

えられる。

生体膜透過性を増大させるシテジンまたはクリジンの好ましいアシル誘導体は、母体のスクレオシドよりも親和性の高い誘導体である。一般に、親和性アシル誘導体は、非親和性の（カルボキシレート基は除いて）アシル置換基を有する。このようなアシル置換基は肺、リノ酸および脂肪酸を含む膜から透過されるが、これらに設定されるものではない。本発明の技術分野の熟成者であれば、特定のアシル誘導体が非肺膜スクレオシドよりも親和性であるか否かを、簡単な技術、すなわち水-オクタノール混合物中で測定される分配係数の比較によって測定することができる。アシル化スクレオシド誘導体は胃腸管を透過して血液に入つたのちまたは他の生体膜を透過したのち、アシル置換基が血漿および組織エステラーゼ（またはアミダーゼ）で切断されて遊離のスクレオシドを与える。

*In vivo*におけるアシル置換基の除去速度は、血漿および組織の脱アシル化酵素（最初はエステラーゼまたはアミダーゼ）の特異性の函数である。シテジンまたはクリジンのビリミジン環のアミノ基にアミド結合によって結合したアシル置換基はリボースのヒドロキシル基にエステル結合で結合したアシル基よりも徐々に切断される。

極性および非極性の両アシル基を有するアシルスクレオシド誘導体を製造することも可能である。極性

リノ酸から誘導される。したがつて、シテジンのアシル化型の投与は、肺細胞のリノ酸の合成および界面活性剤生成能を支持し増強するのであろう。シテジンアシル誘導体の有益な効果は、クリジンアシル誘導体の共投与で増大する。

さらに、シテジンのアシル誘導体の投与は神経障害の治療に有用である。このアシル誘導体は、脳低酸素または卒中時またはその後に、脳のリノ酸組成を回復させまたは維持することによりその活性を発揮する。シテジンのアシル誘導体の投与はまた、変性疾患の発症または進行を遅延させるのに有用である。脳血管障害、パーキンソン病、および脳失調のような障害はリノ酸レベルと関連づけられてきた。クリジンのアシル誘導体は、シテジンのアシル誘導体と共に投与してその効果を増強し有利である。

シテジンおよびクリジンのアシル誘導体の投与は、脳血管性痴呆およびパーキンソン病の治療に有用である。脳血管性痴呆およびパーキンソン病は、徐々に、一般的に対称性の、仮想なく進行するニューロンの脱落を生じる。小脳失調は主としてアルキシエ細胞に影響する神経細胞の欠落によつて特徴づけられている。

したがつて、シテジンおよびクリジンのアシル誘導体の投与は、リノ酸の合成を増大させ、脳血管性痴呆、パーキンソン病および小脳失調の進行を緩和して、その活性を発揮する。

特表平2-500372(12)

アシル置換基は胃腸管からのスクレオシド誘導体の通過を遅延させ、1回投与量の化合物の血液中へのさらに持続的な透過を可能にする。活性基は腸管内に存在するエステラーゼ、アミダーゼまたはペプチダーゼによって切断され、非活性アシル基をもつスクレオシドを与える。これがついて効率的に腸管内に入る。非活性アシル置換基より速やかに切断される極性アシル置換基は、本技術分野の熟成者たよれば、簡単な実験を行わなくても容易に選択できるものである。

アシル誘導体はまた、血漿および組織内の酵素によるスクレオシド現象の分解を受けにくく、腎臓を介する血液からの消失も受けにくい。非経口投与のためには、極性アシル置換体をもつアシル誘導体、したがつて水溶性であるが初期の分解または消失に抵抗性である誘導の使用が有利である。このようを選択に好ましいアシル誘導体にはグリコレートおよびラクタートならびに極性側鎖を有するアミノ酸から誘導される誘導体が好ましい。

治療的使用

シテジンのアシル誘導体の投与は、小児呼衰弱性症候群（IRDS）を含めた肺疾患、および肺疾患に影響する代謝性疾患の治療に有用である。アシル誘導体は肺においてリノ酸の合成および界面活性剤生成を支持しまた増強するようと思われる。界面活性剤の主成分、ホスファチジルコリンはシテジンジホスホコ

本発明はまた、生体の核取合能が最適以下の生理的または病理学的状態の治療に關する。これらの状態には、糖尿病、老化、および骨質不全が含まれる。シテジンおよびクリジンのアシル誘導体の投与は、高レベルのシテジンおよびクリジンの持続的透過を与えることにより、細胞の自己再生に重要な酵素の合成に必要なスクレオチドの十分なプールを与える。

本発明は何らかの作用様式によつて設定されるものではないが、本発明の組成物はそれ自体でまたはそれによつて、新たに合成がスクレオチドおよび核取合能の合成の至適速度の維持に不十分な状態において、スクレオチドおよび核取合能ならびにタンパク合成を増大することによって作用するものと考えられる。すなわち、本発明の化合物は、心不全、心筋梗塞、肝硬変を含めた肝疾患の治療に、また核取合能したがつてタンパク合成を促進することにより糖尿病の病態を改善することにより、有用性が見出される。

クリジンおよびシテジンのアシル誘導体は心筋梗塞の心室機能の改善に、また心不全治療または予防のために投与することができる。本発明はアシルスクレオシド誘導体は、カルシウム拮抗に與する細胞膜を支持し、それによつて細胞のATP再生を維持もしくは支持し、心筋強度のある種の有害な作用を防止し、治療するのに重要な治療的価値を有する。

本発明の組成物は、心不全の治療に使用される薬剤、

たとえばジヤタリス、利尿剤およびカテコールアミンと共投与することができる。

カルシウム封鎖およびRNA生合成に調与する生化学的過程を支持する効果を心臓に提供することにより、負荷時発心筋傷害の緩和および安定な細胞充満を促進することが可能である。クリジンおよびシテジンはこの効果で有用な化合物である。クリジンは心筋梗塞充満の支持に *in vivo* では比較的に無効と報告されてきたが、これはクリジンが血漿および組織酵素によって急速に分解され、その結果、心臓による利用が妨げられるためである。本発明は一部、徐々に長時間にわたって血流中に遊離のクリジンを放出するアシル誘導体の投与により、心臓へのクリジンの送達を改善できるとの発見に基づくものである。

クリジンのアシル誘導体は低酸素または無酸素の処置のために投与することができる。これらのアシル誘導体は、グリコーゲン合成に必要な中間体、クリジンジホスホグルコースの生合成を増大することによって作用し、組織の低酸素または無酸素に対する抵抗性を改善し、組織とくに心臓の機能を保持するものと考えられる。クリジンアシル誘導体は、低酸素、無酸素、虚血、過剰のカテコールアミン作動性刺激、およびジオキシン中毒の処置に使用できる。

本発明の化合物はまた、糖尿病のある他の持続する合併症の阻止のための有用性が見出されている。この

合併症には、神経障害、動脈障害、運動機能化症および心筋梗塞の四者の危険の増大、失明等が含まれる。糖尿病では新たなスクレオチド合成が抑制されているので、外因性のスクレオチドのアシル誘導体は糖尿病の処置に治療的価値を有する。さらに誘導型のスクレオチドは、細胞の自己再生に重要な酵素の合成に必要なスクレオチドの十分なプールを与えるために投与できる。したがつて、本発明はまた、たとえば糖尿病性肝または血管疾患の、本発明のアシルスクレオチド誘導体の投与による治療に調する。アシルスクレオチド誘導体はまた、要求の増大に応じた筋過労または梗塞充満の支持または増大に有用である。このような要求は持続的な活動の後に生じる。

好みのアシル置換基にはアセチル、プロピオニルおよびブチリル基が含まれる。好みのアシルスクレオチド誘導体には、2', 3', 5'-トリ-0-アセチルシテジン、2', 3', 5'-トリ-0-アセチルクリジン、2', 3', 5'-トリ-0-プロピオニルクリジン、2', 3', 5'-トリ-0-ブチリルシテジン、2', 3', 5'-トリ-0-ブチリルクリジンが含まれる。シテジンおよびクリジンの両アシル誘導体を共投与することも有利である。

代表的な投与剂量は、シテジンおよび/またはクリジン1.0～3.000mg相当量をそのアシル誘導体また

はその医薬的に許容される量の形で含有し、1日に1～3回投与される。これは、たとえば2', 3', 5'-トリ-0-アセチルシテジンおよび2', 3', 5'-トリ-0-アセチルクリジン: 5～4500mgに相当する。

心不全、心筋梗塞およびその結果としての高血圧の治療に際しては、クリジンのアシル誘導体2.5～100モル%をシテジンのアシル誘導体7.5～0モル%と共に投与できる。ただし、シテジンとクリジンのアシル誘導体の量は100モル%を超えない。たとえば、2', 3', 5'-トリ-0-アセチルクリジン1.125～4500mgを2', 3', 5'-トリ-0-アセチルクリジンとともに投与する。

脳血管障害、糖尿病、肝障害および肝疾患の治療には、また梗の梗死性を増大させるためには、クリジンのアシル誘導体2.5～7.5モル%をシテジンのアシル誘導体7.5～2.5モル%と共に投与できる。ただしクリジンとシテジンのアシル誘導体の量は100モル%を超えない。たとえば、2', 3', 5'-トリ-0-アセチルクリジン1.125～337.5mgが2', 3', 5'-トリ-0-アセチルシテジン1.125～337.5mgと共に投与される。

呼吸器疾患の治療のために、シテジンのアシル誘導体2.5～100モル%をクリジンのアシル誘導体7.5～0モル%と共に投与できる。ただし、クリジンとシテジンのアシル誘導体の量は100モル%を超える。

ない。たとえば2', 3', 5'-トリ-0-アセチルシテジン1.125～4500mgを2', 3', 5'-トリ-0-アセチルクリジン0～337.5mgと共に投与される。

治療的投与例

心不全

シテジンおよびクリジンのアシル誘導体は数種の心不全の治療に有用である。これらの誘導体は、高血圧による心臓への負荷の増大の場合の持続性の構成的機能充満の維持に、またとえばとくに心筋梗塞後の心臓の生存部分の機能の支持に有用である。後者の場合は、梗塞の発症後できるだけ速やかにシテジンとクリジンのアシル誘導体の混合物を与える。以後、これらのスクレオチドのアシル誘導体の適当な处方を、それぞれ1日約0.5～3.0gの用量で慢性的に経口投与する。これらの化合物は、心筋梗塞の慣用の治療と併用して有利に使用できる。スクレオチド誘導体は、負荷、低酸素またはカテコールアミンに対する二次的な傷害に対し、心臓の機能を低下させないで心臓を保護するという独創的利点を有する。それはこれらの化合物が心筋の代謝的成合性を増大させ、とくにカルシウム処理を改善させることによって作用するからである。スクレオチド誘導体は心筋梗塞または心不全の危険がある患者に予防的に投与することもできる。

うつ血性心不全を招く慢性的心不全症の治療には、シテジンおよびクリジンのアシル誘導体を、各スクレ

「オシド1日0.5～3.0の範囲の用量で経口投与する。ヌクレオシドは他の薬剤たとえばジヤタリス誘導体または利尿剤と併用して使用することができる。心筋梗塞の直接的な改善に加えて、ヌクレオシド誘導体はジヤタリス中毒をその臨床効果を損うことなく緩和せらる。」

糖尿病

糖尿病患者の多くの組織で、細胞のビリミジンヌクレオチドレベルは低下している。これは、動脈病、神経障害、および心筋の機械的または生化学的ストレスに対する抵抗性の低下を含めた持続する糖尿病合併症の一因によるものである。これらの合併症は、ビリミジンヌクレオチドが重要な役割を果たしている組織カルシウム処理の機能異常が関係している。毎日シナジンおよびウリジンを筋肉内注射すると糖尿病患者の末梢神経伝導速度の低下が回復するとの報告がある(C. Serra : Riz. Med., 85: 1544, 1971)。シナジンおよびウリジンのアシル誘導体を適当な剂量で経口的に投与することが好ましい。シナジンおよびウリジン0.5～3.0に相当する用量を毎日、慣用の抗糖尿病治療と併用する。ヌクレオシド誘導体はとくに非インシュリン依存型糖尿病に有用である。

神経障害

脳血管障害の癒結、たとえば卒中および慢性または急性の脳血管不全症には、シナジンおよびウリジンの

を含む誘導体は、所望のジカルボン酸の無水物をビリジン中で2'-デオキシリボヌクレオシドと反応させることによつて製造される。

たとえば、ウリジンの2', 3', 5'-トリ-O-アシル誘導体は、Nishizawaら(Biochem. Pharmacol., 14: 1605, 1965)によつて開示された方法の改良法によつて製造できる。ビリジン中1当量のウリジンに3.1当量の酸無水物(無水酢酸、無水酪酸等)を加え、混合物を80～85℃に加熱する。ついで標準方法を用いてトリアシル誘導体を単離する。別途としてウリジンをビリジン中温度で3.1当量の所望の酸クロリド(アセチルクロリド、バルミトイクロリド等)と処理してもよい(例V参照)。

ウリジンの5'-アシル誘導体は、Nishizawaらに従い、ウリジンをビリジン中室温で所望のアシル化合物の酸無水物1当量と反応させることによつて製造できる。ついで反応混合物を2時間80～85℃に加熱し、冷却し、標準方法によつて5'-アシル誘導体を単離し、クロマトグラフィーで精製する。別途として、ウリジンの5'-アシル誘導体は、ウリジンをビリジンおよびDMF中0℃で、所望のアシル化合物から誘導された酸クロリド1当量で処理することによつても製造できる。ウリジンの5'-アシル誘導体はついで標準方法によつて単離し、クロマトグラフィーで精製する(例V参照)。

ウリジンの2', 3'-ジアシル誘導体はBakerら(J.

アシル誘導体、とくに経口投与後に血清型質門を通過するようすに処方された誘導体を、1日に各ヌクレオシド0.5～3.0の範囲の経口的用量で、少なくとも改カ月間投与する。

パーキンソン病では、アシルシテジン誘導体がとくに有用で、慣用の第一選択薬レドーパと併用投与する。1日に0.5～3.0タの経口的用量のシナジン誘導体の投与は満足できる臨床的維持を可能し、またレドーパの投与量を減量できる。これはレドーパが留ましくない副作用をもつことから有利である。

化合物の製造方法

本発明のアシル誘導体は以下の一般的な方法で製造できる。アシル置換基がアシル化反応を妨害する恐れとえばヒドロキシルまたはアミノ基を有する場合には、これらの基を保護したとえばそれぞれ: -ブチルジメチルシリルニステルまたは: -BOC基で遮断してから無水物を製造する。たとえば、乳酸は: -ブチルジメチルクロコシランで2'-: -ブチルジメチルシリルオキシプロピオン酸に変換し、ついで塩基水溶液で生成したシリルエステルを酸水分解する。無水物は、保護された酸をDCCと反応させて生成させる。

アミノ酸の場合は、標準方法を用いてN-: : -BOC誘導体を製造し、ついでDCCで無水物に変換する。

2個以上のカルボキシレート基を有するアシル置換基(たとえばコハク酸、フマル酸またはアジビン酸)

Med. Chem., 22: 273, 1979)から適用した操作によつて製造できる。5'-ヒドロキシル基は、イミダゾールを含有するDMF中室温で1.2当量の: -ブチルジメチルシリルクコリドを用いて選択的に保護する。ウリジンの5'-: : -ブチルジメチルシリル誘導体は標準方法によつて単離し、ついでビリジン中0～5℃で所望のアシル化合物の酸無水物2.1当量によつて処理する。生成した5'-: : -ブチルジメチルシリル-2', 3'-ジアシルウリジンをついでテトラブチルアンモニウムフルオロリドで処理し、ウリジンの2', 3'-ジアシル誘導体を標準方法によつて単離する(例V参照)。

2', 3', 5'-トリ-O-アシルウリジンの二級アミンをついでFujiら(米国特許第4,425,335号)に従つてアシル化できる。この場合には1～5当量の有機酸苦たとえば、ビリジンのような芳香族アミン、トリアルキルアミンまたはN,N-ジアルキルアミリンを含有する非プロトン性溶媒中、1.1当量の酸クロリドで処理する。この操作を用いて、2', 3'および5'のヒドロキシ基のアシル置換基とは異なる、アミノ基上のアシル置換基を有するウリジンのテトラアシル誘導体を製造できる(例V参照)。

シナジンの2', 3', 5'-トリ-O-アシル誘導体はGiesら(J. Med. Chem., 14: 1159, 1971)の方法に従つて製造した。たとえば、シナジン塩酸塩

特表平2-500372 (15)

を DMP 中、所量の取クロリド 3.1 当量で処理する。2', 3', 5'-トリ-0-アシル誘導体はついで標準方法によつて単離される(例Ⅱ参照)。

シテジンの 5'-アシル誘導体は Gisb ら(前出)に従つて、シテジン塩酸塩を DMP 中で取クロリド 1.1 当量と反応させ、ついで標準方法によつて 5'-アシルシテジンを単離する(例Ⅲ参照)。

シテジンの N⁴-アミンの選択的アシル化は Sasaki ら(Chem. Pharm. Bull., 15: 894, 1967)によつて開示された操作に従つて行つた。これはシテジンをビリジンおよび DMP 中、取無水物 1.5 当量で処理するものである。ついでシテジンの N⁴-アシル誘導体を標準方法で単離する(例Ⅳ参照)。

別法として、シテジンの N⁴-アシル誘導体は、シテジンをビリジンまたはビリジンと DMP の混合物中でアシル錯水物と処理して製造される。N⁴-アシルシテジンの選択的製造の別法には、Akiyama ら(Chem. Pharm. Bull., 26: 981, 1978)に従つて水-水混和性溶媒中で取無水物により選択的にアシル化する方法がある。

アシル基がすべて同種のテトラアシルシテジン誘導体は、ビリジン中空で少なくとも 4 モル当量の取無水物でシテジンを処理することによつて製造できる。ついで、テトラアシルシテジンを標準方法によつて単離する(例Ⅴ参照)。

る適当な溶液であつてもよい。これらの製剤は活性化合物約 0.1 ~ 9.9% 好ましくは約 1.0 ~ 9.0% を液形剤とともに含有する。

本発明の医薬製剤は、それ自体公知の方法により、たとえば慣用の混合、顆粒化、搗衣かけ、溶解または複雑な工程によつて製造される。すなわち、経口的に使用される医薬製剤は、活性化合物を固体液形剤と混合し、所望により得られた混合物を粉碎し、混合物を顆粒に加工し、適当な補助剤を所量によりまたは必要に応じて添加して、錠剤または搗衣錠中心錠を得ることができる。

適当な液形剤はとくに、糖たとえば乳糖もしくは蔗糖、マニトールもしくはソルビトール、セルロース製品およびまたはリン酸カルシウムのような充填剤、ならびにたとえばトーモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、馬鈴薯デンプンを用いたデンプンペースト、ゼラチン、トラガントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびまたはポリビニルビロリドンのような結合剤である。所量により、崩壊剤たとえば上述のデンプン、またカルボキシメチルデンプン、架橋ポリビニルビロリドン、アガール、またはアルギン酸もしくはその塩たとえばアルギン酸ナトリウムを添加することもできる。補助剤としてはとくに、流動性調剤および滑潤剤、たとえばシリカ、

N⁴-アミノ基のアシル置換基がリポース基のヒドロキシル基上のアシル置換基とは異なる化合物(たとえば N⁴-ペルミトイル-2', 3', 5'-トリ-0-アセチルシテジン)の製造には、上述のようにして N⁴-アミノ基に選択的に所量のアシル基を結合させ、ついでヒドロキシル基を所量の置換基でアシル化する。別法として、リポース基の置換基を N⁴-アミノ基の置換基の結合的に結合させ、ついで再び上記の方法を使用することもできる。

本発明の範囲に含まれる組成物は、その各成分が所期の目的を達成するのに有効な量含まれているすべての組成物を包含する。すなわち、本発明の組成物はウリジンまたはシテジンのアシルスクレオンド誘導体 1 種または 2 種以上を、投与した場合、血漿または尿中でシテジンまたはウリジンおよびそのアシル誘導体のレベルを所望の効果を生じるように上昇させるのに十分な量、含有するものである。

臨床学的に活性な化合物に加えて、新規な医薬製剤には、医薬的に使用される製剤中への活性化合物の処理を容易にするための液形剤および補助剤からなる適当な医薬的に許容される組合を含有する。この製剤はとくに経口的に投与できるものが好ましく、好ましい投与形態たとえば錠剤、糖衣錠およびカプセルとして使用できる。これらの製剤は坐剤のような経直腸的に投与できる製剤または注射または経口的に投与でき

タルク、ステアリン酸もしくはその塩たとえばステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウム、およびまたはポリエチレングリコールがある。糖衣錠中心錠には適当なコートイング、所量により胃液に抵抗性のコーティングを施すことができる。この目的では、所量により、アラビアゴム、タルク、ポリビニルビロリドン、ポリエチレングリコールおよびまたは二酸化チタン、ラッカーカラムならびに適当な有機溶媒または溶媒混合物を含有する液厚溶液を使用できる。胃液に抵抗性を示すコートイングを生成させるためには、適当なセルロース製品たとえばアセチルセルロースフタレートまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの溶液が使用できる。製剤または糖衣錠のコートイングには着色または色素を、たとえば識別または化合物の用量の異なる組合せを表すため記加することもできる。

経口的に使用できる他の医薬製剤には、ゼラチンで作られた押し込み式カプセル、ならびにゼラチンとグリセロールまたはソルビトールのような可塑剤で作られた軟質シールカプセルがある。押し込み式カプセルは、1 種または 2 種以上の活性化合物を、乳糖のような充填剤、デンプンのような結合剤およびまたはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムのような崩壊剤、また所量により安定剤との混合物であつてもよい調剤の剤型として含有する。軟カプセルでは、活性化

合物は、脂肪油、液体パラフィンまたはポリニチレングリコールのような適当な液体中に溶ましくは溶解または懸濁されている。さらに安定剤を添加してもよい。

経直腸的に使用できる医薬剤には、たとえば、活性化合物と坐薬基剤との混合物からなる坐剤が含まれる。適当な坐薬基剤は、たとえば、天然または合成のトリグリセライド、パラフィン炭化水素、ポリエチレングリコールまたは高級アルカノールがある。さらに、活性化合物と薬剤の混合物からなるゼラチン直腸カプセルの使用も可能である。使用可能な薬剤原料にはたとえば、液体トリグリセライド、ポリエチレングリコールまたはパラフィン炭化水素が含まれる。

非経口投与に適当な組成物は、水溶性型の活性化合物たとえば水溶性塩の水性溶液が含まれる。さらに、適当な油状注射用懸濁液とした活性化合物の懸濁液を投与することもできる。適当な油性溶媒またはペーパークルには、脂肪油たとえば胡麻油、または合成脂肪酸エステルたとえばオレイン酸エチルもしくはトリグリセライドが含まれる。水性注射用懸濁液には、懸濁液の粘度を上昇させる物質を添加することができる。これらの物質としては、たとえばナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトールおよび/またはデキストランがある。所望により、懸濁液には安定剤を加えることができる。

以下の実施例は本発明の方法および組成物を示す

ものであつて、本発明を限定するものではない。本技術分野の熟練者には自明の他の適当な細部ならびに通常、臨床的治療に採用して適当する様の状態およびパラメーターへの適応は、本発明の精神および範囲に含まれるものである。

例

例1：クリジンとアシルクリジンのラットにおける生物学的利用性の比較

麻酔した雄性♂344ラット (Retired Breeders, 450～500g) の右頸動脈にシリコン製のカテーテルを挿入した。3日後からは、動脈を切ることなく血液サンプルが採取された。基盤血液サンプルを採取したのち、動物を各4匹のラットからなる4群に分けた。各群には、以下の化合物、クリジン、2',3',5'-トリ-0-アセチルクリジン、シチジンまたは2',3',5'-トリ-0-アセチルシチジンのそれぞれ異なる1種を投与した。化合物は毎モル用量 (0.28モル/kg) を拘束法により胃内に投与した。投与0.5, 1, 2, 3および4時間後、血液サンプル (0.3ml) を採取し、処理し、ついでシチジンまたはクリジン含量をHPLCで測定した。ラットでは、血漿クリジンレベルはトリ-0-アセチルクリジンの採取後少なくとも4時間までは、毎モル量のクリジンの採取後比べ、有意に高かつた (5～10倍)。

例2：クリジンおよびアシルクリジンのヒトにおける生物学的利用性の比較

る生物学的利用性の比較

ヒト被験者を一夜絶食させたのち、西澳静脈血サンプルを採取し、ついで0.76モル/kg (2.8mg/kg, 7.0kgの被験者で2.8g) のトリ-0-アセチルクリジンを100mlの水とともに採取された。化合物の採取後1, 2, 3および4時間毎に血液サンプル (0.5ml) を採取し、処理して、血漿クリジン含量をHPLCで測定した。別の日に、毎モル用量のクリジン (1.8mg/kg, 7.0kgの被験者で1.3g) をアシル替導体に代えて採取させたほかは、全く同じ実験を行つた。クリジンの血漿レベルは、トリ-0-アセチルクリジンを採取した場合の方がクリジンの毎モル用量を採取した場合より実質的に高かつた。トリ-0-アセチルクリジンの経口投与後少なくとも4時間は、クリジンレベルは有用な治療範囲 (1.0マイクロモル以上) に維持された。経口的にクリジンを投与した後には、スクレオシドの血漿レベルはわずか1点で (2時間後) 1.0マイクロモルを超えたのみであった。

例3：アシル化ピリミジンリガスクレオシドによる心筋強度低下の回復

本例に記載した実験は、外因性にトリアセチルクリジンおよびトリアセチルシチジンをなえると、実験的心筋強度を低下させたのちの心室心筋のポンプ機能の回復を補助できるか否かを決定するために設計されたものである。

実験的心筋強度は、麻酔した（ナンプター、50mg/kg i.p.）雄性♂344ラット (250g) の腹部大動脈を内径0.67mmの収縮させ、ついて、イソブロテノール塩酸塩 (5mg, s.c.) を1回注射して誘発した。動脈収縮およびイソブロテノール投与後、および1時間と2.0時間に再び、トリアセチルシチジンとトリアセチルクリジンの混合液 (各5.90mg/kg) を投与した。一部の動物にはアセチル化スクレオシドの代わりに食塩水を注射した (非処置) 、1群の動物には同じく食塩水を投与したが、大動脈収縮もイソブロテノール投与も行わなかつた (対照) 。心室強度は大動脈収縮2.4時間後に測定した。動物をナトリウムベントルビタール (5.0mg/kg, i.p.) で麻酔し、カテーテルをノルニビネフリン投与用に右頸静脈に挿入した。第二のカテーテルは右頸動脈を経て心臓の左室内に挿入した (Intramedic PE-50) 。左室収縮期正 (LVSP) 、左室収縮および拡張の最大速度 (それぞれ+dp/dt および-dp/dt) および心拍数 (HR) を直接カテーテルを介し、Stethac Physiograph (ポリグラフ) に接続した Stethac 型王トランスジューサーを用いて測定した。これらのパラメーターの値は0.1mlのノルニビネフリン重層石炭塩の濃度1.0⁻⁶, 1.0⁻⁵および1.0⁻⁴でのi.v. 投与の前後で記録した。この強度により、前吸の皮下に挿入したスナシン針電極を用いて心電図も記録した。心率作業拍出量は左

・左室収縮圧と心拍数の積として計算した。

大動脈収縮とイソプロテレノールの同時投与により、心筋梗塞は無活動物に比べ明らかに低下した。左室収縮期圧、 $+dp/dt$ 、 $-dp/dt$ および心筋作業拍出量はすべて有意に低下した(第1表、第1図～第4図)。大動脈収縮およびイソプロテレノール投与後アセチル化ビリミジンスクレオシドを投与された動物では、イソプロテレノールのみを投与された動物に比べ、すべてのパラメーターが正常方向に有意に回復した(第1図～第4図)。実験的心筋梗塞後には心拍数も低下した(第5図)。

図2表：最大心筋梗塞

処置	LVSP (mmHg)	HR (bpm)	$+dp/dt$ (mmHg/sec)	$-dp/dt$ (mmHg/sec)	HR × LVSP (mmHg/min)
対照	277±5	436±46	12000±1580	7200±408	120,833±13,147
AC + 食塩水	238±12*	334±47	9480±480*	6000±560*	80,860±15,271*
AC + TAU+TAC	308±9	446±33	11520±600	9600±400	138,056±12,234

* 対照値に比較して有意差あり ($P < 0.02$)

参考は第1図と同じ

第1表：基礎心筋梗塞

処置	LVSP (mmHg)	HR (bpm)	$+dp/dt$ (mmHg/sec)	$-dp/dt$ (mmHg/sec)	HR × LVSP (mmHg/min)
対照	141±11	386±46	6000±348	5640±528	55,766±10,407
AC + 食塩水	107±14*	263±44	4080±600*	3120±840*	32,633±9,115*
AC + TAU+TAC	158±9	398±28	6000±480	5640±300	63,518±6,624

* 対照値に比較して有意差あり ($P < 0.02$)

略号

AC : 大動脈収縮 + イソプロテレノール

TAU : トリアセチルウリジン

TAC : トリアセチルシチリジン

LVSP : 左室収縮期圧

HR : 心拍数

$+dp/dt$: 最大心筋収縮速度

$-dp/dt$: 最大心筋収縮速度

心筋梗塞のパラメーターは0.1mgの10⁻⁴Mノルエピネフリン置換石炭塩の投与後にも測定した。これらの値は心筋の最大梗塞を示す。対照値は第2表および第5図～第10図に示す。

考察

本発明のアシルスクレオシド誘導体を投与して心筋に外因性スクレオシドを供給すると、通常は心筋の過度酸化および過剰酸素を伴い、ついで心筋に対する負荷が持続的に増大する心筋梗塞の障害が防止された緩和される。このような作動負荷の増大は直接心筋梗塞後の心不全の治療または予防用の薬剤として有用である。現在のところ、心筋のエネルギー代謝の毒になる生化学的疾患と持続的な仕事負荷の増大への適合性を支撑することによって動く、臨床的な実際同時に適合した薬剤はない。これらの結果は本発明のアプローチが重要な臨床的利点をもたらすことを示している。

例2：アシル化ビリミジンスクレオシドによる肝癌

化学的に誘発された肝癌に対するトリアセチルウリジンおよびトリアセチルシチリジンの経口投与の効果を評価した。四塩化炭素によるネズミの慢性的処置は、最終的には肝硬変に至る肝障害を誘発する標準モデルとなっている。

20匹の雄性アラブチット(200g)に四塩化炭素(ヨーン油中50%CCl₄, 0.2ml/kg)を1週間に2回、9週間注射した。四塩化炭素による最初の2週間の処置後、半数の動物には強烈の6週間、トリアセチルクリジン(TAU)とトリアセチルシテジン(TAC)の混合物(各50mg/kg)を1mlの水に加えて投与、1日2回)を経口的に投与した(摸倣)。他の半数の動物(对照)には等容の水を投与させた。四塩化炭素処置の8週が終了したのち、循環から、プロモスルフタレイン(BSP)を除去する能力によって肝機能を評価した(肝機能の摸倣試験法)。ラントを実験しくケタミン80mg/kgおよびキシラジン13mg/kg、BSPの投与と血液採取のために頸動脈にカテーテルを挿入した。BSP(50mg/kg, 0.5ml食塩水中)は一度に投与した。周期的に血液サンプル(0.2ml)を採取し、20mlの血漿に0.1M NaOH 1mlを滴加して575コの吸収を記録して血漿BSP濃度を測定した。

第11図に示すように、四塩化炭素処置時にTACおよびTAUを投与された動物は、对照動物に比べて、循環からの有意に良好なBSP除去能を示した。これはTACおよびTAUが四塩化炭素による傷害から肝を有意に保護することを示している。

例V: 2', 3', 5'-トリ-0-アシルクリジンの製造

加熱し、冷却し、氷水中に注ぎ、等容のクロロホルムで3回抽出してエステルを回収する。次にクロロホルムを0.01N硫酸、1M硫酸水素ナトリウム、最後に水で洗浄する。硫酸ナトリウムで乾燥したのち、クロロホルムを蒸発させ、残った油状物または結晶をクロマトグラフィーに付す。クロマトグラフィーで洗浄される主生成物は5'-置換エステルである(Nishizawaら: Biochem. Pharmacol., 14: 1605, 1965から適用)。

別法として、クリジンの選択的5'-アシル化は、1gのクリジンを氷浴中で0℃に冷却した1:1ビリジン:N,N-ジメチルホルムアミド30mlに懸濁して実施する。所望のアシル化合物の脱クロリド1.0モル当量を混合物に滴加し、0℃で12~24時間攪拌する。水3mlを加え、ついで溶媒を真空中、50℃で蒸発させる。残留物をメタノールに溶解し、約3gのシリカゲル上に移着させ、過剰の溶媒を除去する。トルニンを固体塊から5回蒸発させ、すべてを、クロロホルム中シリカゲルの3×15cmスラリー充填カラム上に負荷し、クロロホルム(200ml)から20:80メタノール:クロロホルム(200ml)の直線勾配で溶出させる。適当な分画をTLCで確認して集め、溶媒を蒸発させると所望の生成物が得られ、これを再結晶するかまたは真空中でガラス状に乾燥する(Bakerら: J. Med. Chem., 21: 1218, 1978から選

脱水物から

1gのクリジンを無水ビリジン(予め水酸化カリクム上で乾燥)20mlに溶かし、これに室温で、所望のアシル化合物の脱無水物(たとえば無水酢酸、無水乳酸、無水醋酸等)3.1モル当量を加える。反応混合物をついで2時間80~85℃に加熱し、冷却し、氷水中に注ぎ、等容量のクロロホルムで3回抽出してエステルを回収する。クロロホルムをついで氷を0.01N硫酸、1M硫酸水素ナトリウム水浴液、タコビ最終に水で洗浄する。硫酸ナトリウムで乾燥したのちクロロホルムを蒸発させ、残った油状物または結晶をクロマトグラフィーに付す(Nishizawaら: Biochem. Pharmacol., 14: 1605, 1965から適用)。

脱クロリドから

クリジン1gを20mlの無水ビリジンに取り、これに5℃で所望のアシル化合物の脱クロリド(たとえばペルミトイクリコリド、アセチルクロリド等)3.1モル当量を加える。混合物を直温に一夜保持したのち、氷水に加え、上述の場合と同様に往復する(Nishizawaら: Biochem. Pharmacol., 14: 1604, 1965から適用)。

例VI: 5'-アシルクリジンの製造

無水ビリジン20mlにクリジン1gを溶解し、これに室温で所望のアシル化合物の脱無水物1.0モル当量を加える。反応混合物をついで80~85℃に2時間

用)。

例VI: 2', 3'-ジアシルクリジンの製造

クリジン1gを乾燥ドリジンメチルホルムアミド20mlに懸濁し、攪拌しながら、これに2.4モル当量のイミダゾール、ついで1.2モル当量の2-アセチルジメチルクロロシランを加える。混合物を、深氷から保冷して室温で20時間攪拌し、ついで真空中50℃で溶媒を除去する。残留物を酢酸ニチル1.5mlに溶解し、この溶液を水10mlで洗浄し、粗溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させるとシロップが得られる。1.0mlの熱クロロホルム溶液に白濁点までヘキサンを加え、ついで徐々に室温まで冷却させると、5'-(2-アセチルジメチルシリル)クリジンが得られる。

5'-(2-アセチルジメチルシリル)クリジン1gを0℃に冷却した乾燥ビリジン1.5mlに懸濁し、攪拌しながら所望のアシル化合物の適当な脱無水物2.1モル当量を加え、混合物を深氷からの保冷下に0~5℃で20時間攪拌する。ついで数mlの水を加えて反応を終結させる。溶媒を蒸発させ、残留物をクロロホルム1.5mlに溶解し、2×1.5mlの饱和硫酸水素ナトリウム、ついで水で洗浄し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、蒸発させると選択、澄明なシロップが得られる、これを真空中、25℃で乾燥する。

上記アシル化生成物の乾燥テトラヒドロフラン30ml中溶液を攪拌しながら、これに水酢酸2ml、ついで

テトラアカルアンモニウムフルオリド 1.5 ~ 2.3 g を加え、反応は TLC でモニターする (9 : 1 クロロホルム : エタノール)。アシル化クリジン誘導体のヒドロキシル基からヒドロカルボン酸基が完全に除去されたならば、混合物を 30 g のシリカゲル層を通して濃過してフルオリドを除き、生成物はテトラヒドロフランで溶出する。溶液を蒸発させて得られた粗生成物をアセトンから再結晶すると、所要の 2', 3'-ジアシルクリジン誘導体が得られる (Baker ら : J. Med. Chem., 22 : 273, 1979 から適用)。

例Ⅲ：N³, 2', 3', 5'-テトラアシルクリジンの製造

ビリミジン環の 3 位置の 2 級アミンのアシル化は、2', 3', 5'-トリ-0-アシルクリジンを、非プロトノ性溶媒 (たとえばエーテル、ジオキサン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルホルムアミド等) 中、1 ~ 5 モル当量の有機塩基 (とくにピリジンのような芳香族アミン、トリアルキルアミン、または N, N-ジアルキルアミリン) の存在下、所要のアシル置換基の脱クロリド 1.1 モル当量と反応させることによって達成される (Fuji ら : 米国特許第 4,425,335 号から適用)。2 級アミン上のアシル置換基はリガース基のヒドロキシル基上の置換基と同様でも異種でもよい。

例Ⅳ：2', 3', 5'-トリ-0-アシルシテジンの製造

脱無水物 1.5 モル当量を加え、混合物を 2 時間煮沸する。溶液を真空中で除去し、得られた白色の固体をエタノールから再結晶する。

別途として、シテジン (1 g) を 7 : 50 のピリジン : N, N-ジメチルホルムアミドの混合物に溶解し、所要のアシル置換基の脱無水物 1.5 モル当量を加え、混合物を真空中で一晩搅拌し、ついで氷水中に注ぎ、搅拌する。溶液を真空中で蒸発させると白色の固体が残り、これをジエチルエーテルで抽出する。残留物をエタノールから再結晶する (Sasaki ら : Chem. Pharm. Bull., 15 : 894, 1967 から適用)。

別の操作では、シテジンを水と水混和性溶媒 (たとえば、ジオキサン、アセトン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等) の混合物に溶解し、この溶液を約 2 倍量の適当な脱無水物で処理する。たとえば、シテジン 1 g を水 5 mL に溶解し、ジオキサン 1.5 ~ 1.00 mL と混合する (親油性置換基ほど多量のジオキサンが必要)。そして所要のアシル置換基の脱無水物 2 モル当量を加える。混合物を 80 °C で 5 時間 (または室温で 48 時間) 搅拌し、ついで溶液を真空中で除去する残留物をヘキサンまたはベンゼンで洗浄し、エタノールまたは酢酸エチルから再結晶する (Akiyama ら : Chem. Pharm. Bull., 26 : 981, 1978 から適用)。

造

シテジン塩酸塩 1 g を N, N-ジメチルホルムアミド 1.0 mL に溶解する。脱クロリド 3.1 モル当量を加え、混合物を真空中で一晩搅拌する。反応混合物を真空中で油状に濃縮し、1 : 1 の酢酸エチル : ジニテルエーテルと混合する。ついで油状物を 1 N 塩酸水素ナトリウムと混合する。結晶性の固体を集め、水洗し、乾燥し、再結晶する (Oishi ら : J. Med. Chem., 14 : 1159, 1971 から適用)。

例Ⅴ：5'-アシルシテジンの製造

シテジン塩酸塩 1 g を N, N-ジメチルホルムアミド 1.0 mL に溶解する。所要のアシル置換基の脱クロリド 1.1 モル当量を加え、混合物を真空中で油状に濃縮し、1 : 1 の酢酸エチル : ジニテルエーテルと混合する。ついで油状物を 1 N 塩酸水素ナトリウムと混合する。結晶性の固体を集め、水洗し、乾燥し、再結晶する (Oishi ら : J. Med. Chem., 14 : 1159, 1971 から適用)。

例Ⅵ：N⁴-アシルシテジンの製造

シテジンの N⁴-アミノ基は、シテジンのアミノ基およびヒドロキシル官能基中で最も求核性である。選択性的な N⁴-アシル化は、シテジンをピリジンまたはピリジンと N, N-ジメチルホルムアミド中適当な脱無水物で処理することによって達成できる。たとえば、シテジン 1 g を 80 mL の脱無水ピリジンに溶解し、所要の

例Ⅶ：N⁴, 2', 3', 5'-テトラアシルシテジンの製造

シテジンの N⁴-アミノ基およびリガース環のヒドロキシル基のアシル置換基が同一の化合物 (たとえばテトラアセチルシテジン) は、シテジンを脱無水ピリジンに溶解または懸濁し、所要の置換基の脱クロリドまたは脱無水物少なくとも 4 モル当量を加え、混合物を一晩室温で搅拌する。溶液を真空中で除去し、残留物を洗浄し、再結晶する。

以上、本発明を詳細に説明したが、本技術分野の熟練者によれば、本発明またはその任意の実施態様から説明することなく、本発明を、組成物、状態、投与方法について広範囲の均等なパラメーターの中で実施できるものである。

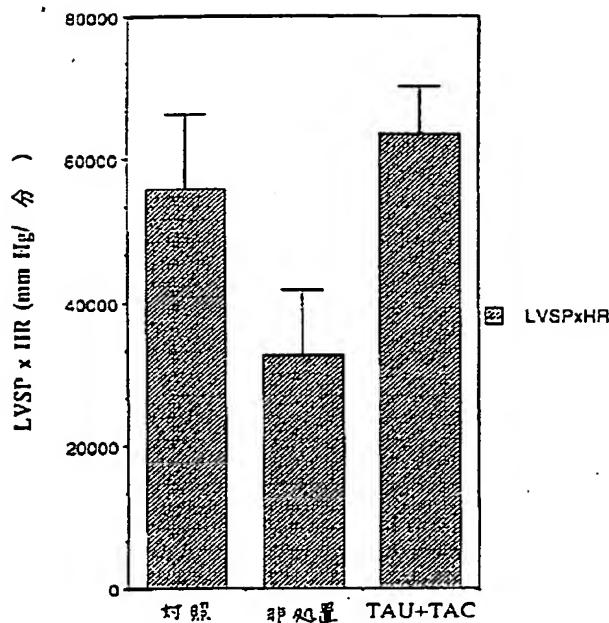


Figure 1

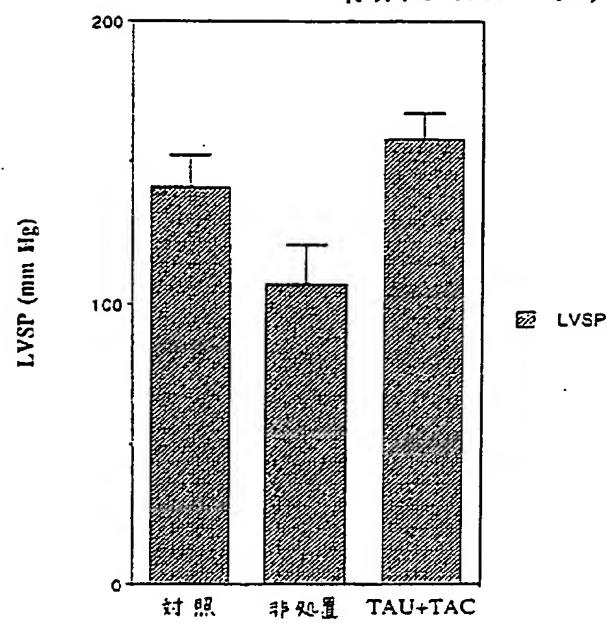


Figure 2

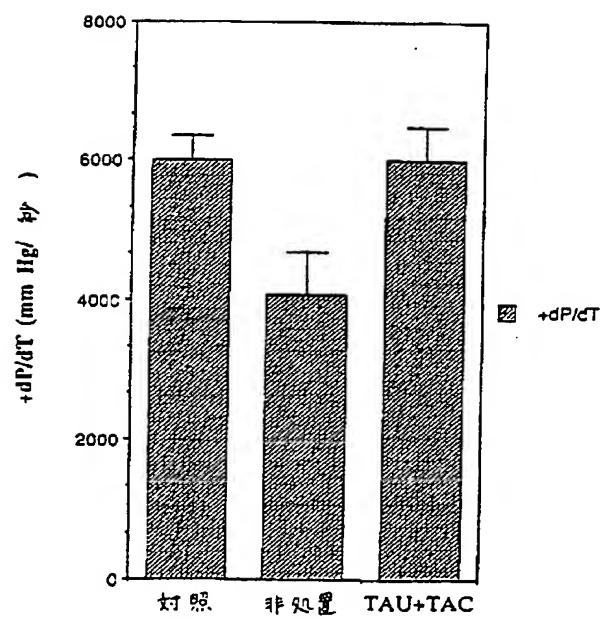


Figure 3

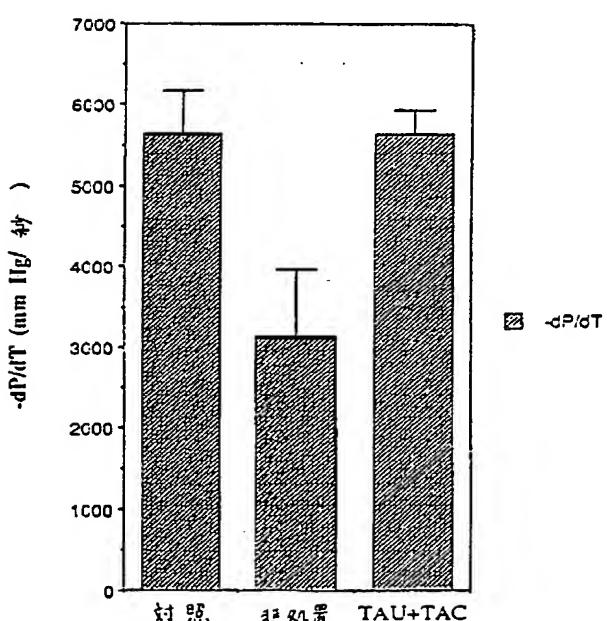


Figure 4

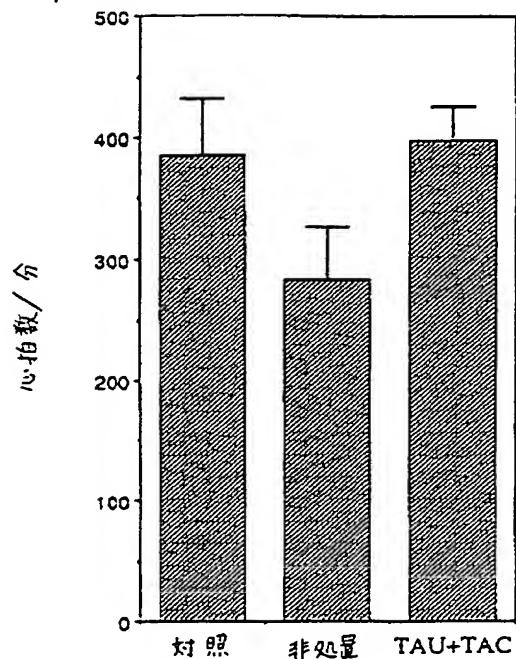


Figure 5

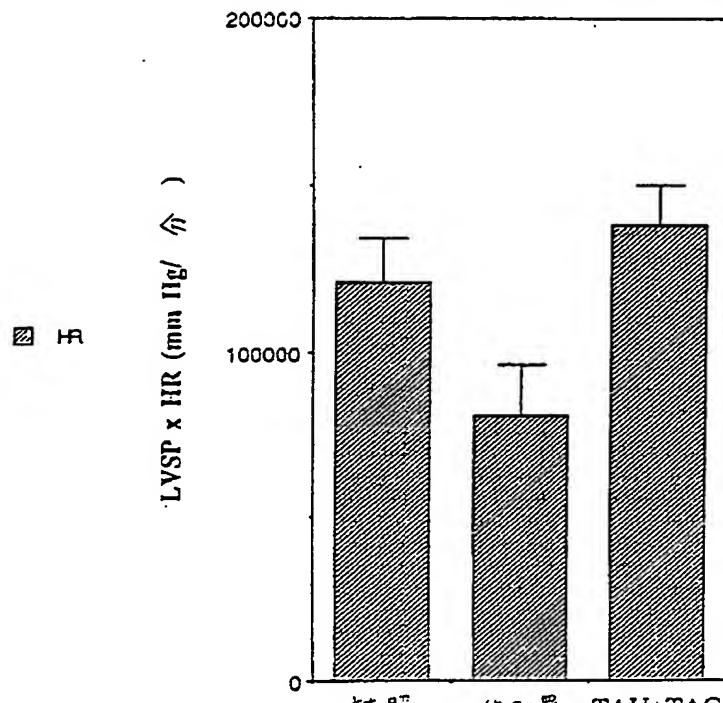


Figure 6

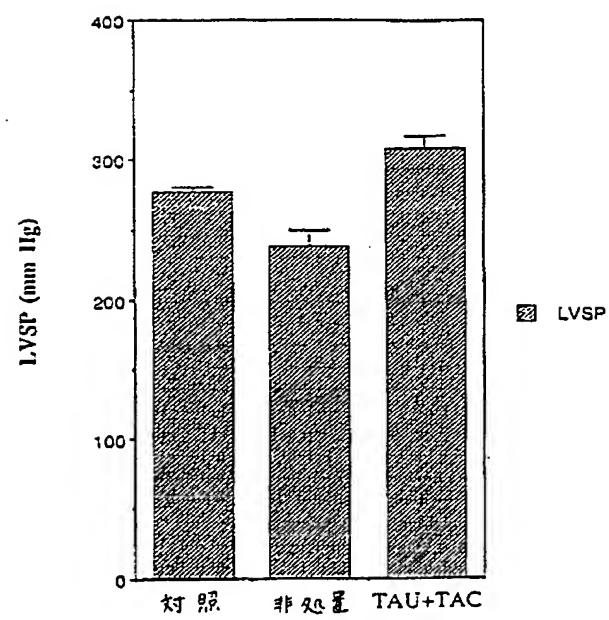


Figure 7

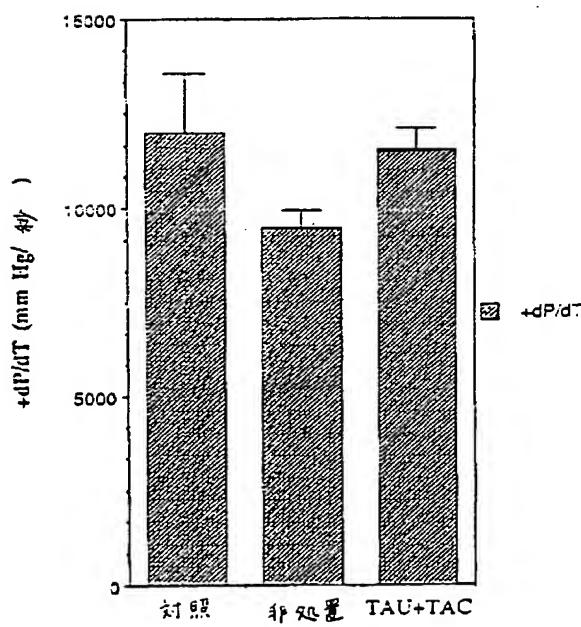


Figure 8

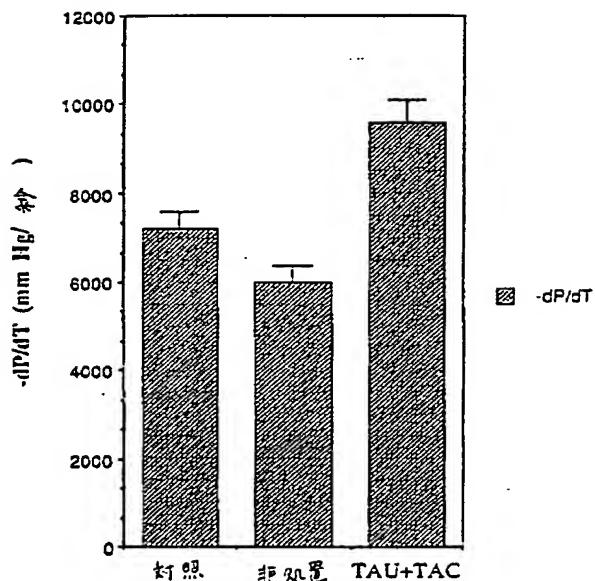


Figure 9

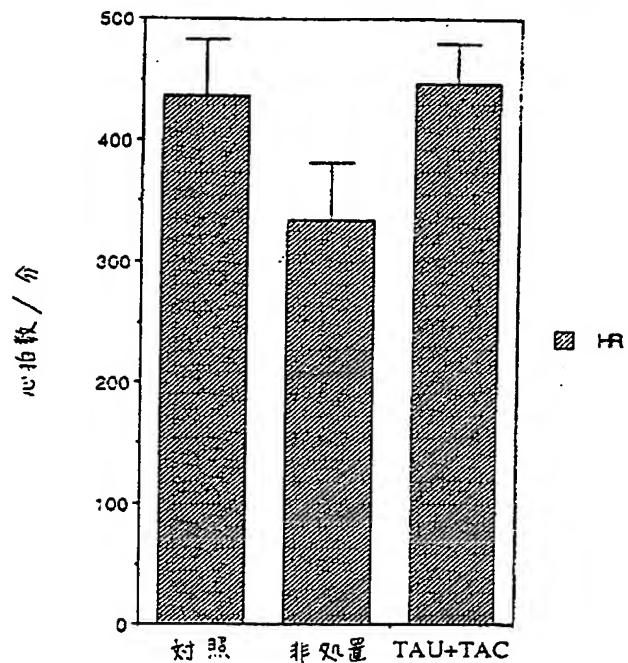


Figure 10

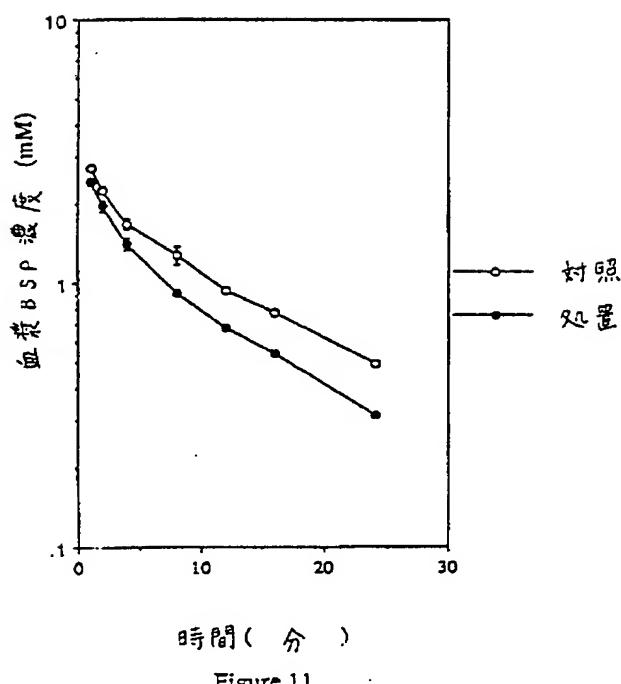


Figure 11

補正書の翻訳文提出書 (特許法第184条の7第1項)

平成 1 年 6 月 28 日

4999年ナガセテクノスズ

1. 特許出願の表示 PCT/US88/03823

2. 発明の名前 アシルセウリシンおよびシナジンならびにその使用

3. 特許出願人

住所(国名) アメリカ合衆国 20852 メリーランド州, ロックビル,
イースト ジェファーソン ストリート 1530

氏名(名称) プロード ニューヨン, インコーポレーテッド

4. 代理人

居所 中100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大字ビルヂング 331
電話 (211) 3861 (代番)

氏名 (6669) 村井 オナ

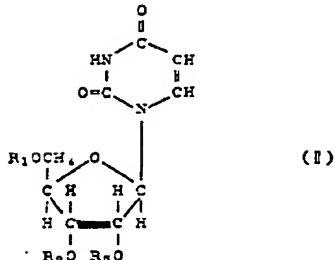
5. 補正書の提出年月日 1989年5月8日

6. 既付書類の名前 補正書の翻訳文 1通

特許庁
1.6.26
国際出願

炭素原子3～22個を有するジカルボン酸、もしくは(2)グリコール酸、ビルピン酸、乳酸、エノールビルピン酸、リボ酸、パントテン酸、アセト酢酸、アミノ安息香酸、 α -ヒドロキシ脂肪酸、オロト酸、およびクレアテンからなる群の1種もしくは2種以上から選択されるカルボン酸のアシル基である。ただし、上記置換基R₁、R₂およびR₃の少なくとも1つは水素であり、またR₃が水素でもつて残りの置換基が直鎖脂肪酸のアシル基である場合には、その直鎖脂肪酸は炭素原子8～22個を有する)を有するクリジンのアシル誘導体、またはその医薬的に許容される塩

1. 式 (II)



(式中、R₁、R₂およびR₃は同種または異種であつて、それぞれ水素または(a)炭素原子5～22個を有する直鎖脂肪酸、(b)グリシンならびにL型のアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、チロシン、プロリソ、ヒドロキシプロリン、セリン、スレオニン、シスチン、システィン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、リジン、ヒスチジン、カルニチン、およびオルニチンからなる群から選ばれるアミノ酸、(c)炭

手 続 補 正 書 (自発)

平成1年8月7日

特許庁長官殿

1. 事件の表示

PCT/US88/03823

2. 発明の名称

アシル化ウリジンおよびシチジン
ならびにその使用

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名 称 プロ・ニューロン、インコーポレーテッド

4. 代理 人

居 所 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大手町ビルディング331
電 話 (211) 3651 (代表)

氏 名 (6669) 浅 村 皓

5. 補正の対象

明細書及び請求の範囲翻訳文

6. 補正の内容

別紙のとおり
明細書及び請求の範囲翻訳文の添書
(内容に変更なし)

1.6

手 続 補 正 書 (自発)

平成1年8月7日

特許庁長官殿

1. 事件の表示

PCT/US88/03823

2. 発明の名称

アシル化ウリジンおよびシチジン
ならびにその使用

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名 称 プロ・ニューロン、インコーポレーテッド

4. 代理 人

居 所 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大手町ビルディング331
電 話 (211) 3651 (代表)

氏 名 (6669) 浅 村 皓

5. 補正の対象

補正書の翻訳文

6. 補正の内容

別紙のとおり
補正書の翻訳文の添書
(内容に変更なし)

特許庁
1.8-7
国際出願室

手 統 補 正 書

平成 1 年 9 月 6 日

特許庁長官殿

1 事件の表示

POT/0888/03823

2 発明の名称

アシル化ウリジンおよびシテジン
ならびにその使用

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 プロ-ニューロン、インコーポレーテッド
氏名 (名前)

4 代理人

住所 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号
新大手町ビルディング 831
電話 (211) 3651 (代表) 6669
氏名 (6669) 渡 村 雄

5 補正命令の日付

昭和 年 月 日

6 補正により増加する発明の数

7 補正の対象

明細書の特許請求の範囲の欄
発明の詳細な説明の欄



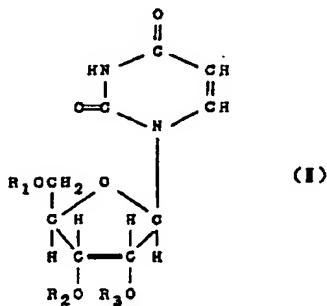
8 補正の内容 別紙のとおり

9 簿付書類の目録 同時に審査請求書を提出しております。

審査課

2 特許請求の範囲

(1) 式 (II)

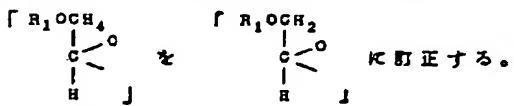


(式中、R₁、R₂ および R₃ は同種または異種であつて、それぞれ水素または(a)炭素原子 5 ~ 22 個を有する直鎖脂肪酸、(b)グリシンならびに L 型のアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、チロシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、セリン、スレオニン、シスチン、システィン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、リジン、ヒスチジン、カルニチン、およびオルニチンからなる群から選ばれるアミノ酸、(c)炭素原子 3 ~ 22 個

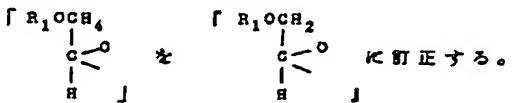
特表平2-500372(24)

(1) 特許請求の範囲を別紙のごとく訂正する。

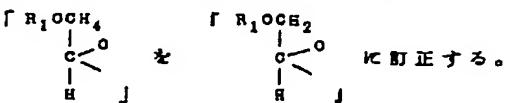
(2) 明細書、20頁上方の式 I の 1 部、



(3) 同書、20頁下方の式 II の 1 部、

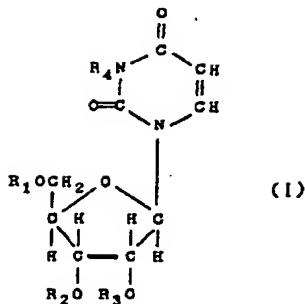


(4) 同書、22頁上方の式 III の 1 部、



を有するジカルボン酸、もしくは (d) グリコール酸、ビルビン酸、乳酸、エノールビルビン酸、リボ酸、パントテン酸、アセト酢酸、アミノ安息香酸、 β -ヒドロキシ酪酸、オロト酸、およびクレアチジンからなる群の 1 種以上から選択されるカルボン酸のアシル基である、ただし、上記置換基 R₁、R₂ および R₃ の少なくとも 1 つは水素ではなく、また R₃ が水素であつて残りの置換基が直鎖脂肪酸のアシル基である場合には、その直鎖脂肪酸は炭素原子 8 ~ 22 個を有する) を有するウリジンのアシル誘導体、またはその医薬的に許容される塩

(2) 式 (I)



(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は同種または異種であつて、それぞれ水素または代謝物のアシル基であり、 R_4 は代謝物のアシル基である)を有するウリジンのアシル誘導体、またはその医薬的に許容される塩

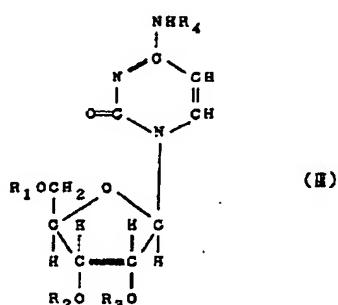
(3) 特許請求の範囲第1項または第2項に記載のアシル誘導体と医薬的に許容される組体とからなる組成物

(4) ウリジン10～3000mgに相当する量のアシル誘導体からなる単位用量剤型である特許請求の範囲第3項に記載の組成物

(5) 特許請求の範囲第1項または第2項の少なくとも1種のアシル誘導体、2',3',5'-トリ-0-アセチルシテジン、2',3',5'-トリ-0-プロピオニルシテジンまたは2',3',5'-トリ-0-ブチリルシテジンからなる群より選ばれる少なくとも1種のシテジンのアシル誘導体、および医薬的に許容される組体の混合物からなる組成物

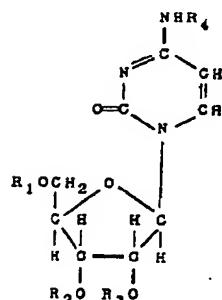
(6) ウリジン10～3000mgおよびシテジン10～3000mgに相当する量のアシル誘導体からなる単位用量剤型である特許請求の範囲第5項に記載の組成物

(7) 特許請求の範囲第1項、第2項または第4項に記載のウリジンのアシル誘導体少なくとも1種、式(II)



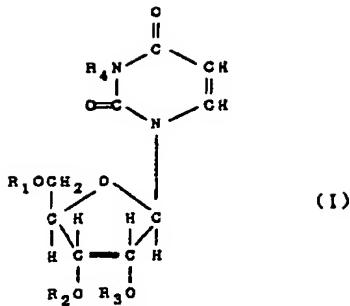
(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は同種または異種であつて、それぞれ水素または代謝物のアシル基である。ただし、上記R置換基の少なくとも1つは水素ではない)を有するシテジンのアシル誘導体少なくとも1種および医薬として許容される組体の混合物からなる組成物

(8) 式(II)



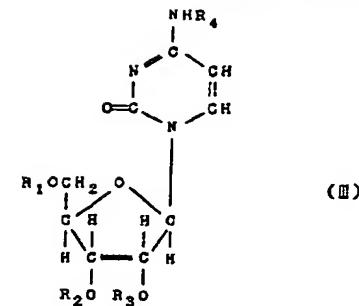
(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は同種または異種であつて、それぞれ水素または代謝物のアシル基である。ただし、上記R置換基の少なくとも1つは水素ではない)を有するシテジンのアシル誘導体の有効量と医薬的に許容される組体どからなる外因性シテジンを動物組織に送達させるための組成物

(9) 式(II)



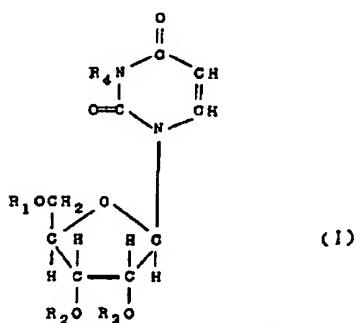
(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は同種または異種であつて、それぞれ水素または代謝物のアシル基である。ただし、上記 R 置換基の少なくとも 1 つは水素ではない)を有するウリジンのアシル誘導体の有効量と医薬的に許容される担体とからなる、動物組織の代謝機能を支持することにより動物組織の生理学的または病理学的状態の治療用組成物

即式 (II)



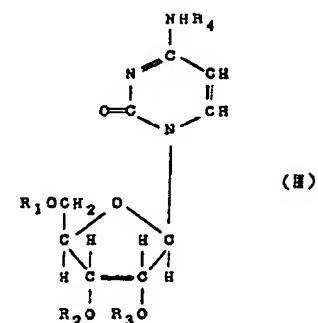
(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は同種または異種であつて、それぞれ水素または代謝物のアシル基である。ただし、上記 R 置換基の少なくとも 1 つは水素ではない)を有するシテジンのアシル誘導体の有効量と医薬的に許容される担体とからなる、動物組織の代謝機能を支持することにより動物組織の生理学的または病理学的状態の治療用組成物

即式 (I)



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は同種または異種であつて、それぞれ水素または代謝物のアシル基である。ただし、上記 R 置換基の少なくとも 1 つは水素ではない)を有するウリジンのアシル誘導体少なくとも 1 種と

式 (II)



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は同種または異種であつて、それぞれ水素または代謝物のアシル基である。ただし、上記 R 置換基の少なくとも 1 つは水素ではない)を有するシテジンのアシル誘導体少なくとも 1 種の有効量、および医薬的に許容される担体からなる、動物組織の代謝機能を支持することにより動物組織の生理学的または病理学的状態の治療用組成物

田原調査報告書	
International Application No. PCT/US88/03823	
SEARCHED AND EXAMINED Patent Office of Japan (including the Patent Office of the United States and PCT)	
IPC(4): C07H 19/067; A61K 31/70	
U.S. Cl.: 336/23, 514/49, 50	
H. FILES SEARCHED	
Classification System	
G. S. 536/23; 514/49, 50	
Information Received after the Initial Examination or the Search that were Deemed to be Relevant	
Computer search the generic compounds of claims 1, 2, and 13 and methods of using same in claims 21 and 22.	
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category: Patent or Publication, with indication, where appropriate, of the relevant paragraphs	
Numbered by Class No. 9	
Y	EP, A 0.056,255 (THIOL and CO GMBH), published 21 July 1982, see the English abstract, formula (1) 10-12, 26, 28
Y	JP, A 57-11995 (FUJII Chemical IND KK), published 08 June 1982, see the English abstract, formula (1) 20, 31-34
Y	JP, A 52-23085 (AJIMOMOTO KK), published 21 February 1977, see the English abstract, formula (1) 18, 20, 31, 33-34
X	US, A 3,585,188 (RYUJI MARUMOTO ET AL) 18 June 1971, see the formula (1) in column 1 1
V	US, A 3,585,188 (RYUJI MARUMOTO ET AL) 18 June 1971, see the formula (1) in column 1 3-6, 9, 20, 21, 22, 34
* General references of cited documents: * "A" documents relate the general scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "B" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "C" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "D" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "E" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "F" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "G" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "H" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "I" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "J" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "K" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "L" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "M" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "N" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "O" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "P" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "Q" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "R" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "S" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "T" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "U" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "V" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "W" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "X" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "Y" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number. * "Z" documents relate the specific scope of the art unless it is otherwise indicated by the reference number.	
IV. CERTIFICATION	
Date of the First Examination of the International Search 29 December 1988	
Date of the First Examination of the International Search 08 MAR 1989	
International Searching Authority	
Signature of International Examiner Jenny-Tou	

IV. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category:	Classification, and relevant, where appropriate, of the relevant documents	Numbered by Class No.
Y	Chemical Abstracts, volume 74, No. 21, issued 24 March 1971 (Columbus, Ohio, USA), RAJABELES "convenient synthesis of 2', 3', 5'-tri-O-acetyladenosine and - uridine, see page 33 column 1, the abstract no. 11228 K, Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1971, 10(1), 75(Eng.1)	15 and 37
Y	EP, A 0.222,192 (SLOAN-KETTERING 1987), published 20 May 1987, see the English abstract	10-12, 26, 28
A	EP, A 0.178,267 (PCLISFARMA SPA), published 16 April 1986, see the English abstract	15-17 and 21
Y	US, A 3,975,367 (GISH ET AL), 17 August 1976, see formula (1) in column 1	20, 31, 33-34
Y	US, A 3,894,000 (WECHTER ET AL), 08 July 1975, see the front page, column 1 the last four lines	13-14, 27, 29
Y	US, A 3,991,045 (ISHIDA ET AL), 09 November 1976, see column 2, lines 8-11	13, 27, 29
A	JP, A 55-24150 (TAIHO PHARM KK), published 23 March 1983, see the English abstract	15-19, 21-25
Y	JP, A 58-49313 (MITSUI PHARM INC), published 23 February 1980, see the English abstract	26 and 28

第1頁の続き

⑤Int. Cl.⁹ 識別記号 庁内整理番号
 A 61 K 31/70 ABD
 ABN
 ABS
 ACS
 ADP

⑥発明者 バマツト,マイクル ケビン アメリカ合衆国20815 メリーランド州, シエビイ チエイス, ウエスタン アベニュー 6516